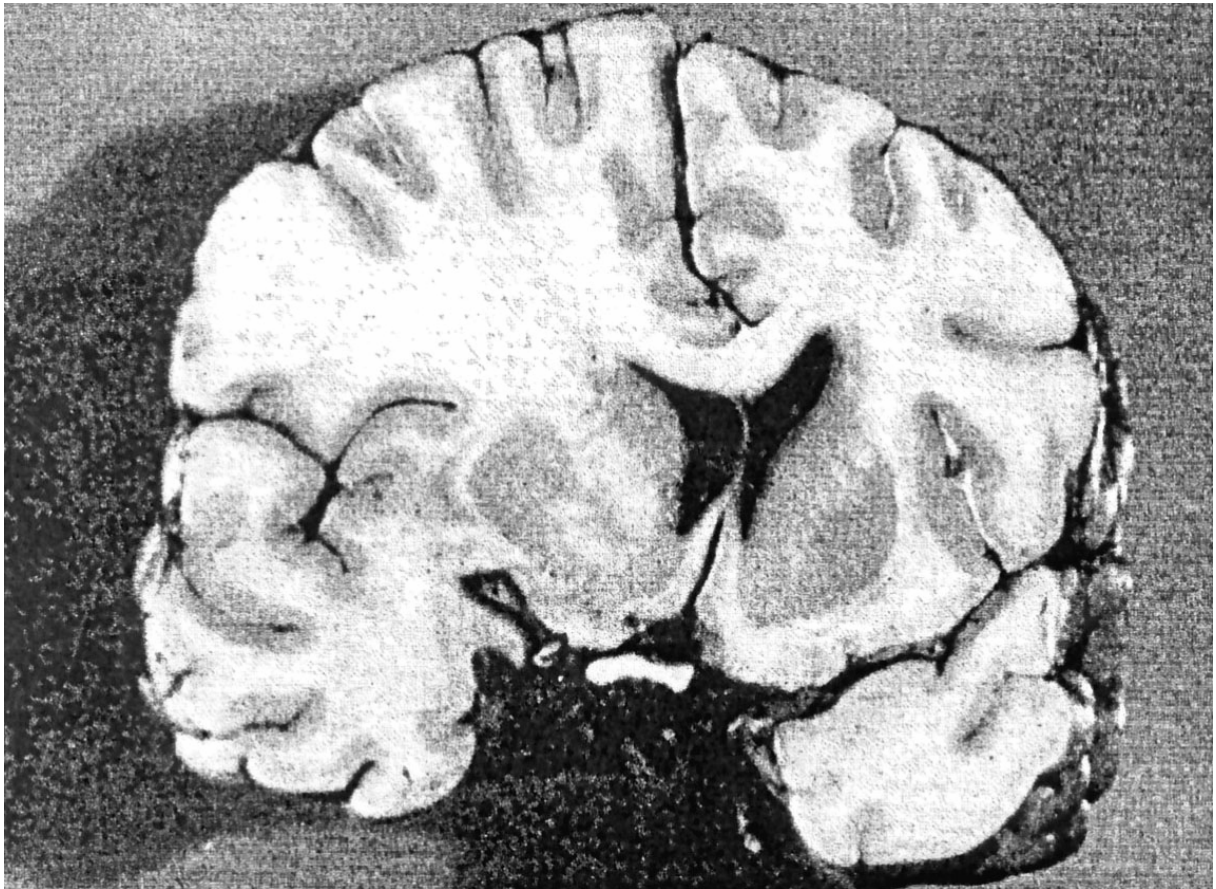


Dekompressiv Hemikraniektomi: Når blir hjerneinfarkt en kirurgisk sykdom?



Johanne Moen V-02

Prosjektoppgave. Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Innholdsfortegnelse:

Abstract	2
Innledning	3
Metode	4
Behandling av hjerneslag	4
Konservativ behandling av maligne MCA-infarkter	5
Malignt hjerneinfarkt	7
Dekompressiv hemikraniektomi	8
Operasjonsbeskrivelse	9
Funksjonsgradering	10
Resultater: Kraniotomi verusu konservativ medisinsk behandling	12
Resultater: Studier med individuelle data	17
Funksjonelt resultat og alder	18
Tidlig versus sen dekompressiv hemikraniektomi	19
Infarktstørrelse: Ett eller flere vaskulære territorier.....	21
Hemisfæredominans	22
Psykisk og mental status	23
Diskusjon: Hva vet vi, og hvilke spørsmål mangler fremdeles svar ?.....	24
Tabeller	29
Referanser	32

Abstract:

Background and Purpose: Large hemispheric infarction affecting the whole middle cerebral artery territory implies a risk for massive edema formation and transtentorial herniation (malignant MCA-infarction). These patients have a mortality of 80 % with conservative medical treatment.

Decompressive hemicraniectomy has been proposed as a life-saving treatment for malignant MCA-infarctions, but its efficiency in reducing mortality and disability is still uncertain.

The purpose is to review the literature to see if the effect of decompressive hemicraniectomy has been proven from the available data, and to identify factors affecting the functional outcome.

Methods: Search in Pubmed and Embase resulted in 36 studies published after 1990 reporting ≥ 5 patients. These were evaluated for mortality and disability. Studies which reported individual data were in addition evaluated for age, side of infarction, vascular territory of infarction, and time to surgery. There were no published randomized controlled trials.

Results: 36 studies reported a total of 1109 patients. 806 survived, which gives a mortality of 27,3%. 29 studies reported on the functional outcome of their patients: 260 of 637 (40,8%) surviving patients has an acceptable functional outcome ($BI \geq 60$, $mRS \leq 3$, $GOS 4-5$). 8 studies compared patients treated with decompressive hemicraniectomy to patients treated conservatively. The surgically treated patients had a total mortality of 25%, while the conservative treated group had a total mortality of 61%. However these studies do not meet the criteria for controlled trials.

16 studies reports individual data: Of 183 patients aged > 50 years, 36,6% were dead, and 65,5% of the surviving patients were severely disabled ($BI < 60$, $mRS 4-5$, $GOS 2-3$). Compared with the 115 patients ≤ 50 years there 11,3 % were dead, and 37,3% of the surviving patients were severely disabled.

Involvement of more than one vascular territory, side of infarction, and time to surgery seemed to have little impact on mortality and disability.

Conclusion: Decompressive hemicraniectomy seem promising to reduce mortality in patients with malignant MCA-infarction. However there is a need of evidence from randomized controlled trials to accurately assess the effect of decompressive hemicraniectomy.

To receive a good functional outcome and an acceptable quality of life there is a need of randomized controlled trial to identify criteria for selection of patients to decompressive surgery.

At the time of writing there are at least four ongoing randomized controlled trials.

Innledning:

Slag er den tredje hyppigste dødsårsaken i Norge, etter cancer og ischemisk hjertesykdom, og den hyppigste årsaken til uførhet (Rønning 01). 9,5-10% av alle dødsfall i Norge skyldes karsykdommer i hjernen, og dødeligheten av hjerneslag har de senere årene vist en fallende tendens (SSB). 16 000 personer rammes årlig av slag i Norge (Dahl 05). Insidensen øker kraftig med alderen, og aldersutviklingen i befolkningen gir dermed grunn til å forvente en økning i forekomsten av hjerneslagtilfeller i fremtiden.

Ischemiske hjerneslag utgjør 80% av alle hjerneslag, intracerebrale blødninger 15%, og subarachnoidalblødninger 5%. De karakteriseres av akutte fokale nevrologiske symptomer og utfall, som skyldes forstyrrelser i hjernens blodsirkulasjon.

Store hemisfæriske infarkter som affiserer hele territoriet til arteria cerebri media ses i 10-15% av alle supratentorielle infarkter (Moulin 85, Silver 84, Hacke 96). Disse infarktene innebærer en risiko for massiv ødemdannelse og transtentoriell herniering. Ng og Nimmannitya (70) fant massiv ødemdannelse med følgende transtentoriell herniering etter MCA-infarkt hos 13% av 353 obduserte. Initialt har disse pasientene hemiplegi og blikkdeviasjon, deretter utvikles raskt, i løpet av 2-4 døgn, en klinisk forverring med symptomer på transtentoriell herniering, i form av anisokori, pupilledilatasjon og redusert bevissthetsnivå. Denne utviklingen hvor ødemdannelse medfører økt intrakranielt trykk, sideforskyvning av hjernevev og transtentoriell herniering har blitt kalt **malignt MCA-infarkt**. Hemorhagisk infarkt, etter reperfusjon av initialt obstruerte kar, cytotoxisk- og vasogent-ødem bidrar til denne utviklingen.

Uttrykket malignt MCA-infarkt ble introdusert av Hacke et al. i 96. Yngre pasienter affiseres oftere enn eldre da de ikke har atrofisk hjernevev og nok plass til å kompensere for den ekspansive prosessen (Hacke 96).

Prognosen er dårlig ved slike maligne MCA-infarkter, med en mortalitet på 80% selv ved den beste medisinske behandling (Berroushot 98, Hacke 96). En stor andel av de overlevende har dessuten alvorlige funksjonshemninger. Dette nødvendiggjør en mer aggressiv tilnærming.

Gjennom de siste tiårene har flere ikke-randomiserte studier beskrevet dekompressiv hemikraniektomi som et livreddende tiltak ved malignt MCA-infarkt. Det er beskrevet mortalitet spennende fra 5% (Matsuura 06, Pranesh 05) til 50% (Kilincer 05, Harscher 05). Hva gjelder funksjonelt resultat er det noe mer uenighet, og mange forfattere måler resultat kun i form av overlevelse.

Dekompressiv hemikraniektomi er beskrevet å kunne reversere transtentoriell herniering og avlaste trykk på hjernestammen, redusere det intracraniale trykket, og gjenopprette perfusjonen til den ischemiske penumbra. Dermed kan det redusere infarktets størrelse, noe som er demonstrert i dyremodeller (Doerfler 96, Engelhorn 02, Foersting 95).

Når blir så hjerneslag en kirurgisk diagnose? Hvilke kriterier skal brukes for seleksjon av pasienter til kirurgisk behandling? Når i forløpet skal man operere? Er det mulig på et tidlig stadium å forutsi hvilke pasienter som vil progrediere til et malignt bilde? Er pasienter med infarkt i den dominante hemisfære kandidater for kirurgisk behandling? Og er det funksjonelle resultatet hos pasienter behandlet med dekompressiv hemikraniectomi tilfredstillende til at det moralsk sett kan forsvares å operere disse pasientene?

Metode:

Litteratursøkene ble foretatt i Pubmed og Embase. Søkeordene hemicraniectomy, decompressive craniotomy og decompressive surgery ble brukt i forskjellige kombinasjoner med stroke, malignant cerebral infarction og MCA infarction. Søkene ble avgrenset til engelsk, dansk, svensk og norsk litteratur utgitt 1990 eller senere. Kun studier som ser på behandling med dekompressiv hemikraniectomi for infarkter i a. cerebri medias territorium, eller infarkter i a. cerebri medias territorium kombinert med infarkt i et eller flere tilleggs territorier (a. cerebri anterior og/eller a. cerebri posterior) ble inkludert.

Studier som inneholdt individuelle data for alle inkluderte pasienter ble analysert med tanke på alder, infarkt-side, tid fra symptomdebut til kirurgisk behandling, og vaskulært territorium affisert av infarkt, sammenlignet med mortalitet og funksjonelt utfall.

Studier som angir en sammenligningsgruppe, behandlet konservativt, ble vurdert med hensyn til mortalitet og funksjonelt resultat. Også studier uten en sammenlignende konservativ-gruppe ble vurdert med tanke på mortalitet og funksjonelt resultat.

Behandling av hjerneslag:

De viktigste risikofaktorene for hjerneslag er hypertensjon, hjertesykdom (blant annet atrieflimmer, hjertesvikt, og klaffesykdommer), diabetes mellitus, røyking, og høyt alkoholkonsum. Blant disse er hypertensjon den desidert viktigste. Primærprofylaktiske tiltak må rettes mot disse faktorene basert på en total risikovurdering.

God effekt av akuttbehandling i egne slagenheter er godt dokumentert, i form av bedret overlevelse og bedret funksjonsgjennvinning. Det er derfor viktig med rask innleggelse av slagpasienter i sykehus med egen slagenhet (Rønning 01).

Ved akutt hjerneinfarkt reduserer intravenøs trombolytisk behandling, med rekombinant human vevsplasminogenaktivator (r-tPA), innen 3 t etter symptomdebut risikoen for død og avhengighet, men medfører en signifikant økning av tidlige dødsfall og av antall pasienter med alvorlig hjerneblødning (Thomassen 03). Wardlaw et al. (03) analyserer i sin reviewartikkel data fra 18 studier med til sammen

5727 pasienter, og ser på effekten av trombolytisk behandling ved ischemisk hjerneslag. Han konkluderer med en signifikant reduksjon i død og avhengighet hos trombolysede pasienter, og at 43 færre pasienter per 1000 trombolyserte pasienter er døde eller avhengige. Men han fant en overhyppighet av av intracerebrale blødninger og dødsfall de første 7-10 dagene.

Prosedyren er godkjent for behandling i Norge innen 3t etter symptomdebut. Behandlingen krever effektive rutiner for innleggelse i sykehus, tidlig klinisk og radiologisk diagnostikk, og forutsetter en slagenhet med vekt på akuttbehandling (Thomassen 03).

Mange pasienter er grunnet forsinkelser, hva gjedler kontakt med helsevesen og innleggelse, for sent ute til å være kandidater for trombolytisk behandling, eller de har kontraindikasjoner mot trombolyse. Disse pasientene behandles konservativt: asa, oksygen til hypoksiske pasienter, stabilisering av blodglukose, holde pasienten afebril osv (Allen 06).

Chiu (98) sier at intravenøs trombolytisk behandling med r-tPA er ikke en fullgod behandling ved maligne MCA-infarkter. Rabinstein (06) fant at trombolytisk behandling var assosiert med et bedret funksjonelt resultat hos pasienter med malignt MCA-infarkt behandlet med dekompressiv hemikraniektomi.

Sekundærforebyggende behandling etter gjennomgått slag er godt dokumentert gjennom store studier de siste tiårene. Pasienter som har gjennomgått ischemiske slag behandles profylaktisk med platehemmere. Pasienter med atrieflimmer og embolisk cerebrovaskulær sykdom behandles med warfarin (INR 2,0-3,0). Antihypertensiva, selv for pasienter med blodtrykk innenfor normalområdet, reduserer risikoen for nye slag (Allen 06). Statiner er indisert som sekundærprofylakse hos pasienter med tromboemboliske hjerneslag når pasienten har påvist coronarsykdom, har påvist annen aterosklerotisk sykdom, eller har flere risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (Dahl 05).

Grunnet det smale tidsvinduet for trombolytisk behandling av ischemiske hjerneslag er det viktig med tidlig diagnostikk. Korrekt behandling forutsetter billeddiagnostisk fremstilling av hjernen for å skille infarkt fra blødning. Hos noen pasienter kan man se tidlige infarkt tegn ved CT undersøkelse som kan si noe om utbredelse og lokalisasjon av den ischemiske skaden. Slike tidlige infarkt tegn er assosiert med mer alvorlige slag (Hordnes 01). Klinisk undersøkelse alene er utilstrekkelig for vurdering av graden av ischemisk skade, da den ikke skiller mellom vev som er irreversibelt skadet og vev i penumbra (infarktets iskemiske randsone der blodtilførselen er tilstrekkelig til å holde nervecellene i live, men for liten til at de fungerer normalt).

Konservativ behandling av maligne MCA-infarkter:

Flere ulike behandlingsstrategier er blitt foreslått for å redusere det intracranielle trykket og begrense sideforskyvningen ved maligne MCA-infarkter:

Mannitol, et celleimpermeabelt ikke-metaboliserbart sukker, skal kunne trekke vann fra interstitiet og det intracellulære rom, ved å danne en osmotisk gradient over blod-hjerne-barrieren. Mannitol skal også kunne redusere blodets viskositet og dermed bedre den mikrovaskulære cerebrale sirkulasjon, og inducere vasokonstriksjon med en følgende reduksjon i cerebralt blod volum og intrakranielt trykk. Ingen randomiserte kliniske studier har kunnet vise en positiv effekt av mannitol ved romoppfyllende hemisfæriske infarkter.

Glycerol er beskrevet å kunne bedre cerebral blodgjennomstrømning, ha ødemreducerende og nevroprotektive egenskaper. Glyserols effekt ved slag har blitt undersøkt ved flere randomiserte og ikke-randomiserte studier, men ingen har kunnet påvise en gunstig effekt ved romoppfyllende hemisfæriske infarkter.

Hypertont saltvann ekskluderer aktivt fra en intakt blod-hjerne barriere, og er derfor et bedre osmotisk valg enn mannitol. Noen få studier har vist en gunstig effekt i form av reduksjon av det intracranielle trykk, men disse studiene har flere bias, blant annet heterogene grupper, administrasjon av andre icp-reducerende medikamenter i ulike kombinasjoner osv. Ingen studier har vist gunstig effekt på funksjonelt resultat.

Furosemid kan redusere totalt vanninnhold i kroppen, øke blodets osmolalitet og dermed trekke vann fra den ødematøse hjernen. Ingen kontrollerte studier har testet loopdiuretikas effekt ved ischemisk hjerneslag.

Steroider i høye doser har vært påstått å ha nevroprotektive egenskaper ved ischemisk slag. Ingen studier har vist at steroider reduserer ødemdannelsen ved cerebrale infarkter.

Hyperventilering skal kunne reduserer intrakranielt trykk ved å inducere serum- og cerebrospinalvæskealkalose, følgende vasokonstriksjon, og dermed redusere cerebral blodgjennomstrømning og cerebralt blodvolum. Ingen studier har vist gunstig effekt på pasientens utkomme.

Barbiturater kan redusere cerebral metabolisme, med følgende reduksjon i cerebral blodgjennomstrømning, og kan teoretisk redusere ødemdannelse og senke det intracranielle trykket. De fleste kliniske studier finner ikke holdepunkter som støtter dette. Schwab (97) finner at 50 av 60 pasienter initialt får en reduksjon i intrakranielt trykk, gjennomsnittlig 9 mmHg. Han konkluderer med at barbituratkoma som behandling av forhøyet intrakranielt trykk etter alvorlig iskjemisk hemisfærisk infarkt kan redusere et kritisk forhøyet icp, men ser ikke ut til å ha noen gunstig effekt på det nevrologiske resultatet. Randomiserte studier mangler hva gjelder ischemiske hjerneslag.

Hypotermi skal kunne redusere cerebral skade ved å redusere cerebral metabolisme, bevare blod-hjerne-barrieren, redusere den inflammatoriske responsen, og redusere utslipp av nevrotransmittere. To studier har antydnet at hypotermi (32-34°) kan ha en gunstig effekt på det kliniske resultatet, men er assosiert med alvorlige bivirkninger som trombocytopeni, bradykardi og pneumoni (Schwab 98, Schwab 01) Randomiserte studier har ikke blitt utført.

Ingen av de konservative strategiene foreslått for å redusere ødemdannelse og hindre sideforskyvning av hjernevev ved romoppfyllende iskemisk infarkt har tilfredstillende støtte i kliniske studier.

Flere forfattere har foreslått at administrering av hypertone løsninger hos pasienter med iskemisk cerebral skade kan være direkte skadelig. Det kreves en intakt blod-hjerne-barriere for å skape en osmotisk gradient. Når blod-hjerne-barrieren er skadet, i forløpet av cerebral ischæmi, er det en mulighet at vann trekkes i større grad fra friskt enn fra iskemisk vev. Volumet reduseres på den ikke-affiserte siden, der blod-hjerne-barrieren er intakt, i større grad enn på den affiserte siden, noe som vil medføre en forverring av sideforskyvningen. Dette finner man støtte for blant annet i dyreforsøk.

Osmotiske løsninger kan dessuten akkumuleres i det affiserte hjernevevet, og dermed reversere den osmotiske gradienten og forverre ødemdannelsen (Hofmeijer 03).

På tross av manglede dokumentasjon på effekt har hyperventilering og osmoterapi vært anbefalt og brukt av eksperter til behandling av iskemisk slag med nevrologisk forverring sekundært til ødemdannelse (Schwab 96, Adams 94). I ”Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke” fra American Heart Association/American Stroke Association 2005 derimot anbefales verken hyperventilering, hypotermi eller osmoterapi.

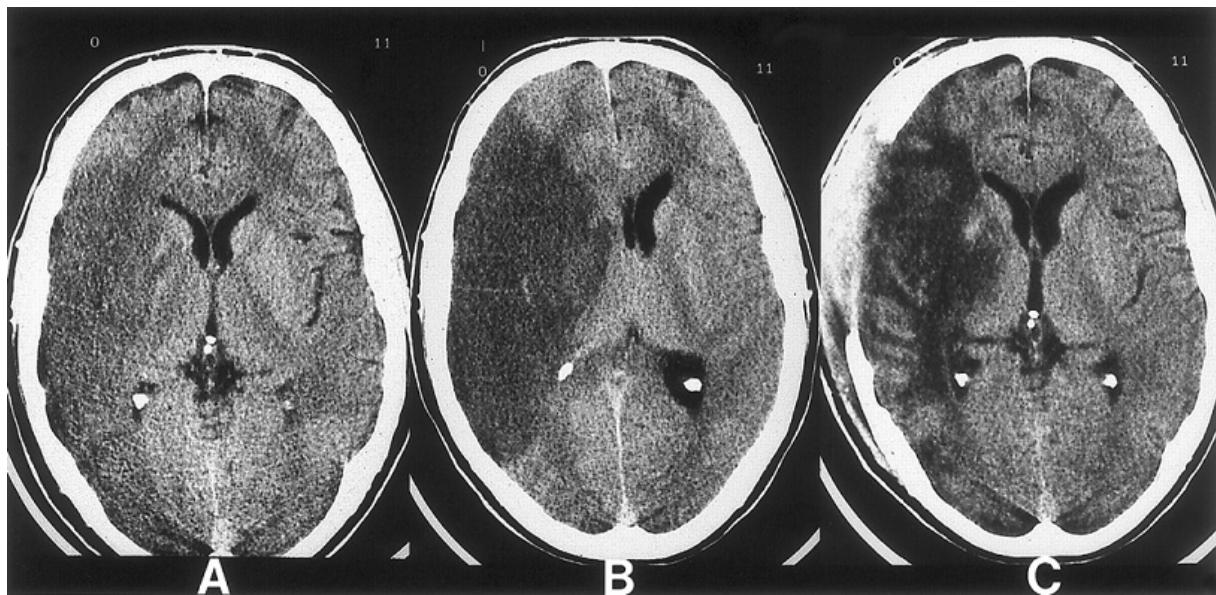
Malignt hjerneinfarkt:

En andel av pasienter med hjerneinfarkt dør i løpet av de første døgnene etter infarkt. Mange grunnet herniering. Malignt MCA-infarkt er et alvorlig hemisfærisk infarkt syndrom med hemiparese, blikk- og hode-deviasjon, vidre progressiv nevrologisk forverring og redusert bevissthetsnivå i løpet av de første to til fire døgnene etter symptomdebut. Denne utviklingen skyldes massiv ødemdannelse, økt intrakranielt trykk og herniering (Heidelbergdefinisjonen introdusert av Hacke 96). Både cytotoxisk og spesielt vasogent ødem spiller en rolle i den massive ødemutviklingen. Pasientene har ikke skjedd global afasi ved venstresidig infarkt og neglect ved høyresidig infarkt (Wijdicks 00).

Den ekspansive prosessen/ødemdannelsen vil først kompenseres ved reduksjon av cerebrospinalvæske volum, og sirkulerende blodvolum. På denne måten kan en viss ødemdannelse tåles uten at det intracerebrale trykket stiger. Ytterligere ødemdannelse vil medføre en økning i intrakranielt trykk, og fokal volumtilvekst vil medføre sideforskyvning av hjernevevet. Det forhøyede intrakranielle trykket reduserer hjernens perfusjonstrykk, dermed dannes en ond sirkel av tiltakende ischæmi, ytterligere ødemdannelse og stigende intrakranielt trykk (Lindgaard 03). Det er sideforskyvningen i større grad enn det forhøyede intrakranielle trykket som medfører reduksjon i bevissthetsnivå.

Transtentoriell herniering skyldes at deler av storehjernen og mesencephalon forskyves nedover gjennom åpningen av tentorium cerebelli. De typiske kliniske tegnene på herniering er ipsilateral pupilledilatasjon, som skyldes klem på parasympatiske fibre i n. oculomotorius, og redusert bevissthetsnivå, som skyldes klem på mesencephalon. Ved transtentoriell herniering kan arteria cerebri posterior klemmes av, det medfører ischæmi i karetts forsyningsområde.

Ved røntgen undersøkelser ser man typisk midtlinjeforskyvning og kompresjon av basale cisterner, i tillegg til et stort hemisfærisk infarkt. CT er den meste brukte undersøkelsen. Von Kummer (94) demonstrerte at stor ($\geq 50\%$) eller total hypodensity i arteria cerebri medias territorium ved CT-undersøkelse predikerer fatalt utfall hos 85%, med en spesifisitet på 94% og sensitivitet på 61%. Noen studier konkluderer med at kirurgisk dekompresjon før det utvikles symptomer og tegn på herniering gir et mer gunstig funksjonelt resultat og bedret overlevelse(Cho 03, Mori 04). Dette krever tidlig diagnostikk, og MR kan da være en mer nyttig undersøkelse(Cho 03).



Figur 1. Fra Schwab 98. 41 år gammel pasient med høyresidig disseksjon av a. carotis interna. A: CT 6 timer etter symptomdebut. B: CT 24 timer etter symptomdebut, viser romoppfyllende infarkt og sideforskyvning av midtlinjestrukturer. C: CT 5 dager etter dekompressiv hemikraniektomi.

Dekompressiv hemikraniektomi:

Inngrep i hjerneskallen kan ha vært blant de første forsøk på kirurgi (Liu 2003), men det vil nok forbli ukjent hvem det var som først fikk ideen om at hull i kraniet kunne avlaste trykk i hodet. Avlastende kirurgi for kronisk intrakraniell hypertensjon har vært kjent fra tidlig i det 19. århundre. Jaboulay beskrev i 1836 "dekompressiv trepanasjon" (Spiller 1906). Horsley viste i 1888 at stasepapiller kunne gå tilbake, og at pasientene kunne gjenvinne synet dersom et stort stykke av skalletaket ble fjernet (Spiller 1906). Albert rapporterte i 1895 en pasient med trykksymptomer, som etter bilateral operasjon viste klinisk bedring. Albert mente at det kunne ha vært enda bedre klinisk effekt om han i tillegg hadde åpnet dura (Spiller 1906). I 1896 benyttet PP. Broca begrepet "cerebral dekompresjon" (Spiller 1906). Avlastende kirurgiske inngrep ble praktisert og beskrevet av Kocher for behandling av traumatisk hjerneødem allerede i 1901 (Kocher 1901). Et halvt århundre senere, i 1968, ble

betydningen av avlastende craniotomi og duraplastikk ved massivt hjerneødem igjen påpekt av Kerr (Kerr 1968).

Mens hjernetumor, blødning og hodeskader tidlig ble et kirurgisk anliggende tok det lang tid før hjerneinfarkter engasjerte nevrokirurgene. Det ser ut til at dekompressiv hemikraniektomi første gang ble utført ved supratentorielt innfarkt i Firenze i 1933 (Greco 1935). De følgende 40 årene ble lignende tilfeller rapportert sporadisk.

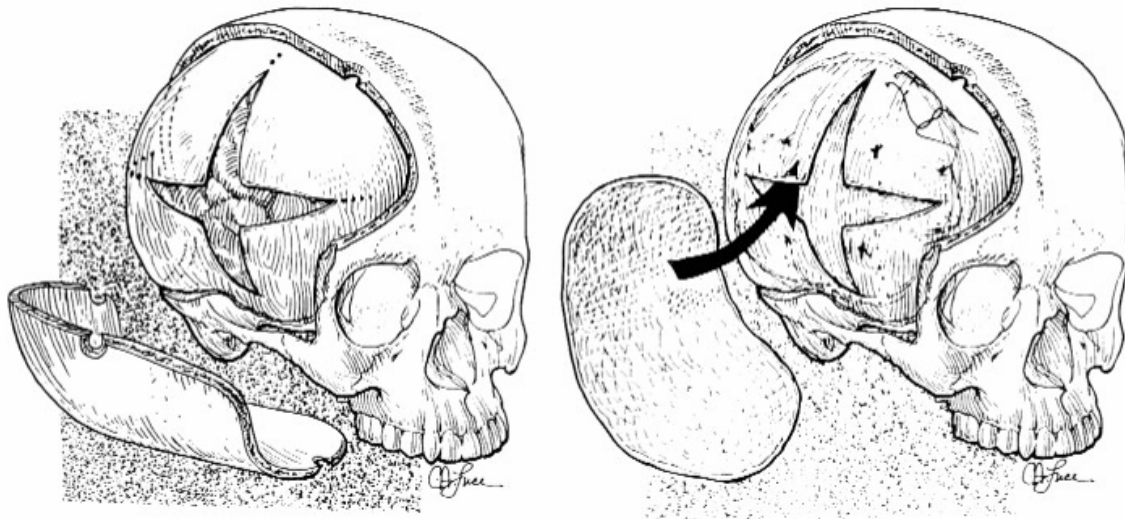
CT medførte økt innsikt, og langsomt en holdningsendring. Rengachary beskrev i 1981 tre pasienter behandlet med hemikraniektomi (Rengachary 1981). Alle tre pasientene overlevde, og interessen for kirurgisk behandling av hjerneinfarkt tok seg opp (Delashaw 1990).

I samme tidsperiode ble det startet opp med kliniske forsøk av trombolyse ved akutt hjerneinfarkt (Thomassen 1999). Trombolyse gir, som nevnt tidligere, bedret prognose til tross for blødningskomplikasjoner (Wardlaw 2003). Det er mulig dette har gjort nevrologer/slagmedisinere mer pågående og risikovillige (Russel 2004). Trombolyse kan ha radikalisert tenkningen rundt hjerneinfarkt, også med tanke på behandling med dekompressiv kirurgi.

Operasjonsbeskrivelse:

I narkose legges pasienten på ryggen med høy pute under skulderen, og hodet dreies fra infarktets. Hudsnittet legges langs midtlinjen fra pannen i retning processus occipitalis externa hvor snittet føres lateralt like over forløpet av sinus transversus, over øret og ned mot arcus zygomaticus. En stor benflik, inneholdende deler av frontal-, parietal-, temporal-, og event occipital squama, fjernes. Kraniotomi gjøres i ett stykke "fra sinus til sinus til sinus": fra arcus, over tinningbenet forbi sutura lamboidea og fremover langs midtlinjen mot pannebihulen uten å åpne denne. Sporet går videre parallelt med gulvet i fremre skallegrop. Lille kilebeinsvinge drillles ned epiduralt. Dura åpnes korsformet, et implantat skyves inn under dura og festes med enkle suturer (Delashaw 90, Wagner 01, Curry 05). Implantatet kan bestå av homolog temporal fascie, autogen fascia lata, kunstig dura substitutt (for eksempel Goretex), eller kadaver dura. (Figur 2)

En stor hemikraniektomi reduserer skjærkrefter når hjernen protruderer (Curry 05, Wagner 01). Blødning epiduralt eller i temporalismuskelen kan kreve reoperasjon (Curry 05). Det er beskrevet flere måter å oppbevare benlappen på frem til reimplantasjon; implantasjon i abdominalt subkutant fettvev (Reddy 02, Kilincer 05), oppbevaring ved minus 70-80°C (Pillai 07, Koh 00), eller i 100% etanol (Mori 04). Kranioplastikk utføres 3-12 uker etter ytre dekompresjon (Mori 04, Chen 07).



Figur 2: Høyresidig hemikraniektomi. Etter hemikraniektomi åpnes dura slik at hjernen kan protrudere utover. Et dura-substitutt plasseres så under dura og sikres med suturer.

Funksjonsgradering:

De mest brukte skalaene for funksjonsgradering etter hjerneslag er Barthel Index (BI), modified Rankin Scale (mRS) og Glasgow Outcome Scale (GOS). Disse skalaene fokuserer på fysisk funksjonsevne og selvstendighet. De sier lite om språkfunksjon, mental og psykologisk status.

Glasgow Outcome Scale (GOS)

Score	Description
5	Good recovery, mild or no disability. Reintegrated, but may have nondisabling sequela. The patient is able to return to work but not necessarily at the same level. He/her may have minor neurological or psychological impairments.
4	Moderate disability. Independent but disabled. The patient is unable to return to work but otherwise able to independently perform the activities of daily living.
3	Severe disability. The patient is conscious but dependent. He/she requires assistance to perform daily activities and cannot live independently.
2	Persistent vegetative state. Wakefulness without awareness, absence of speech or evidence of mental function in a patient who appears awake with spontaneous eye opening.
1	Dead. Dead.

GOS brukes for å gradere funksjonshemming og uførhet. Den mest brukte skala for å beskrive klinisk resultat etter nevrokirurgi.

Barthel Index:

Parameter	Finding	Points
Controlling bowels	Independent. The patient is able to control bowels and have no accidents.	10
	The patient may occasionally have an accident, or may require a suppository or enema.	5
	The patient cannot meet defined criteria.	0
Controlling bladder	Independent. The patient is able to control bladder day and night.	10
	The patient may occasionally have an accident, cannot wait for a bedpan, or is unable to get to the toilet in time.	5
	The patient cannot meet defined criteria.	0
Getting on and off the toilet	Independent. The patient can get on and off the toilet, adjust clothing, use toilet paper, and keep clothes from becoming soiled. The patient can use an object for support if needed.	10
	The patient can get on and off the toilet with help.	5
	The patient cannot meet defined criteria.	0
Feeding	Independent. The patient can feed self if food is placed within reach. The patient may use an assistive device if needed. Eating need to be accomplished within a reasonable time.	10
	The patient needs some help, such as cutting up food.	5
	The patient cannot meet defined criteria.	0
Moving from wheelchair to bed and return	Independent in all phases of the activity.	15
	The patient can do the movement with some minimal help, or some supervision.	10
	The patient requires assistance.	5
	The patient cannot meet defined criteria.	0
Walking on level surface	Independent. The patient can walk at least 50 yards without help or supervision.	15
	The patient can walk with help.	10
	The patient is unable to walk, but can propel a wheelchair independently.	5
	The patient is unable to walk, and unable to propel a wheelchair.	0
Dressing	Independent.	10
	The patient can dress with help.	5
	The patient cannot meet defined criteria.	0
Ascend and descend stairs	Independent. The patient is able to go up and down a flight of stairs safely without supervision or help.	10
	The patient is able to go up and down stairs with help.	5
	The patient cannot meet defined criteria.	0
Grooming	The patient can wash, comb hair, and brush teeth.	5
	Men can shave self, and women can apply makeup.	0
Bathing self	The patient cannot meet defined criteria.	0
	The patient may use a bathtub, shower or take a complete sponge bath unassisted.	5
	The patient cannot meet defined criteria.	0

Barthel Index er et mål for pasientens selvstendighet i forbindelse med 'activities of daily living'. Score 0-100.

Modified Rankin Score (mRS)

Score	Description
0	No symptoms at all
1	No significant disability, able to carry out usual activities
2	Slight disability, unable to carry out previous activities, but able to look after own affairs
3	Moderate disability, requires some help but walks unaided
4	Moderately severe disability, unable to walk and attend to bodily needs without assistance
5	Severely disabled, bedridden, requires constant care and attention
6	Dead

MRS er en funksjonsindikator som legger sterk vekt på fysisk funksjonshemning.

Gupta (04) graderer funksjonelt resultat som følgende: Funksjonelt uavhengig: BI \geq 90, mRS 0-1, eller GOS 5. Mildt-Moderat funksjonshemmet: BI 60-85, mRS 2-3, eller GOS 4. Alvorlig funksjonshemmet: BI < 60, mRS 4-5, eller GOS 2-3. (Disse verdiene har jeg brukt i mine tabeller). Uyttenboogaart (05) sammenligner BI- og mRS-verdier for 1034 pasienter med ischemisk slag i den hensikt å finne korresponderende BI- og mRS-verdier. Han konkluderer med at de optimale cutoff verdiene for BI er 95 for mRS 1, 90 for mRS 2, og 75 for mRS 3.

Resultater : Kraniotomi versus konservativ medisinsk behandling

I litteraturen utgitt senere enn 1990 beskrives det totalt 1109 pasienter behandlet med dekompressiv hemikraniotomi for malingt MCA-infarkt. Det er grunn til å tro at noen av pasientene er beskrevet flere ganger blant annet Rieke 95, Hacke 96, og Schwab 98, Mori 01 og Mori 04. Rieke 95 og Mori 01 er derfor utelatt her. Pasientene hadde en gjennomsnittlig alder på 54,1 år. 806 pasienter overlevde, noe som gir en mortalitet på 27,3%. Funksjonelt resultat er angitt for 637 av de overlevende pasientene. 260 pasienter var funksjonelt uavhengige, eller hadde mild-moderat funksjonshemning (BI \geq 60, mRS 0-3, GOS 4 el 5). 40,8% av de overlevende hadde dermed et akseptabelt funksjonelt resultat. (Tabell 2 og 3)

Det er 8 studier som sammenligner grupper av pasienter med malignt mca infarkt behandlet med henholdsvis kirurgisk dekompressiv hemikraniotomi og konservativ medisinsk behandling:

Wang (2006) beskriver 62 pasienter med massivt MCA-infarkt (definert som infarkt i minimum både anteriore og posteriore del av superficiale mca territorium.) 21 av pasientene ble behandlet med dekompressiv hemikraniektomi, 41 fikk konservativ behandling. Kirurgigruppen ble videre delt inn i tidlig (innen 24 t) og sen (etter 24 t) hemikraniektomi, med henholdsvis 11 og 10 pasienter. Hemikraniektomi ble vurdert hos pasienter som hadde tiltakende reduksjon av bevissthetsnivået eller stupor, og/eller utvikling av anisokori kombinert med CT-bilder som viste malignt cerebralt ødem i affisert mca territorium. Hemikraniektomi ble kun gjennomført hos de pasientene hvor pårørende samtykket. Kirurgigruppen hadde en gjennomsnittlig alder på 62 år, mortalitet på 29% (6 av 21), og 20% (3 av 15) hadde et godt funksjonelt resultat (GOS 4 el 5). Gruppen som ble behandlet konservativt hadde en gjennomsnittlig alder på 66,7 år, mortalitet på 22% (9 av 41), og 31% (10 av 32) hadde et godt funksjonelt resultat. I denne sammenligningsgruppen (konservativ gruppe) var det bare 19 av pasientene som utviklet et malignt bilde, og av disse døde 8, dermed en mortalitet på 42%. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i mortalitet eller funksjonelt resultat mellom tidlig og sen kirurgisk intervensjon.

Studien konkluderer med at dekompressiv hemikraniektomi er livreddende, men kan øke antall overlevende med alvorlige funksjonshemninger og uakseptabelt dårlig quality of life.

Seleksjonsmekanismene og forskjeller mellom gruppene hva gjelder grad av sykdom og alder reduserer betydningen av denne studien. (Opplysninger om den sammenligningbare konservative gruppen, dvs de som progredierte til et malignt bilde, mangler.)

En retrospektiv studie gjør det vanskelig å vurdere årsak-virkning i forhold til forsinkelse av intervensjon, og dermed vanskelig å si noe om tidlig versus sen dekompressiv kirurgi. Opplysninger om hernieringssymptomer før kirurgisk intervensjon mangler.

Yang (2005) beskriver 24 pasienter med malignt MCA-infarkt. (Kriteriene han bruker for malignt MCA-infarkt: Infarkt i $\geq 50\%$ av mca-territoret definert ved CT/MR, korrelerende kliniske funn og symptomer. Og nevreradiologiske bevis for lokal hjerne hevelse, som midtlinjeforskyvning $\geq 5\text{mm}$, som indikerer romoppfyllende ødem.) 10 pasienter ble behandlet med dekompressiv hemikraniektomi, 14 pasienter fikk medikamentell behandling. Pas som hadde signifikant nevrologisk forverring samt informert samtykke fra pårørende ble rekruttert til intervensjonsgruppen. Gruppen som ble behandlet kirurgisk hadde en gjennomsnittlig alder på 58,7 år, og en mortalitetsrate på 10% (1 av 10). Gruppen som fikk konservativ behandling hadde en gjennomsnittlig alder på 65,9 år, og en mortalitetsrate på 64% (9 av 14). Etter 3 mnd hadde de kirurgisk behandlede et signifikant bedre funksjonelt resultat enn sammenligningsgruppen (basert på BI og mRS.) Studien konkluderer med at dekompressiv hemikraniektomi hos pasienter med malignt MCA-infarkt bedrer både overlevelsesraten og det funksjonelle resultatet sammenlignet med medikamentell behandling alene.

At gruppene avviker med hensyn til alder og sykdomsgrad, forstyrrer sammenligningen mellom gruppene.

Mori (2004) beskriver 71 pasienter med malignt mca-infarkt. 50 pasienter ble behandlet med dekompressiv hemikraniektomi. Av disse 50 pasientene ble 21 behandlet før det oppstod symptomer på herniering, mens CT viste begynnende tegn på brain swelling (tidlig gruppe), mens 29 ble behandlet etter debut av symptomer på herniering (sen gruppe). 21 pasienter ble behandlet konservativt, ekskludert fra kirurgisk behandling grunnet manglende samtykke fra pårørende. Konservativgruppe hadde en gjennomsnittlig alder på 72 år, og en mortalitet på 71,4%. Kirurgigruppen hadde en gjennomsnittlig alder på 64,6 år (sen gruppe 65 år, tidlig gruppe 64 år), og en mortalitet på 24% (sen gruppe 28%, tidlig gruppe 19%). Kirurgisk behandling viste en signifikant lavere mortalitet og et signifikant bedre funksjonelt resultat, målt ved GOS, sammenlignet med konservativ behandling. Funksjonelt resultat målt ved BI og GOS var signifikant bedre i tidlig enn sen intervensjonsgruppe.

Studien konkluderer med at kirurgisk behandling reduserer mortaliteten. Tidlig dekompressiv kraniektomi bør utføres før tegn på herniering hos pasienter med store hemisfæriske infarkter $> 200 \text{ cm}^3$ hvis CT viser tegn på masse effekt. Dette gjelder spesielt pasienter med infarkter i den nondominante hemisfære og alder under 60 år. Kirurgisk behandling etter debut av symptomer på herniering er for sent for å oppnå tilfredstillende funksjonelt resultat.

Forskjeller i alder og andel med infarkt i dominant hemisfære mellom gruppene, samt seleksjonsmekanismene svekker studiens verdi.

Mori 01 beskrives ikke her da pasientene omfattes av Mori 04.

Cho (2003) beskriver 52 pasienter med malignt MCA-infarkt (definert som infarkt i $\geq 50\%$ av mca territoriet, hemiplegi og NIHSS > 20). 42 pasienter ble behandlet kirurgisk. Av disse ble 12 pasienter behandlet med "ultra early hemikraniektomi" ($< 6\text{t}$ etter symptomdebut, diagnostisert ved hjelp av DWI, diffusion weighted imaging), og 30 pasienter behandlet med "sen hemikraniektomi" ($> 6\text{t}$ etter symptomdebut, grunnet forsinket ankomst til sykehuset, eller at infarkt innledningsvis ble oppfattet som lite, men at det senere progredierte til et malignt MCA infarkt). 13 av disse pasientene fikk også utført anterior temporal lobektomi grunnet postoperativ ICP $> 30 \text{ mmHg}$. 10 pasienter mottok konservativ behandling.

Kirurgigruppen hadde en gjennomsnittlig alder på 63,5 år (ultra early gruppe 60 år, sen gruppe 64,8 år), og en mortalitet på 28,6% (ultra early gruppe 8,7%, sen gruppe 36,7%). Konservativgruppe hadde en gjennomsnittlig alder på 64,2 år, og en mortalitet på 80%. Det ble funnet signifikant lavere mortalitet og bedre funksjonelt resultat, vurdert med BI, i gruppen som mottok ultra early hemikraniektomi sammenlignet med sen kirurgisk gruppe.

Studien konkluderer med at pasienter som behandles med dekompressiv hemikraniektomi har redusert mortalitet og et bedret funksjonelt resultat sammenlignet med pasienter som behandles konservativt. Ultra early intervensjon med dekompressiv hemikraniektomi før nevrologisk forverring kan redusere mortalitetsraten og bedre nevrologisk utkomme ved malignt MCA-infarkt (diagnostisert ved DWI.)

Uklarerhøter rundt seleksjonsmekanismene og det at en del av pasientene i tillegg til ytre dekompresjon også ble behandlet med anterior temporal lobektomi reduserer studiens betydning.

Holtkamp (2001) beskriver 24 pasienter ≥ 55 år. 12 pasienter behandles med dekompressiv hemikraniektomi, 12 pasienter behandles konservativt. Kriteriene for konservativ behandling i ”kontrollgruppen” er alder ≥ 75 år og/eller alvorlig medisinsk el nevrologisk komorbiditet. Gruppen som behandles kirurgisk har en gjennomsnittlig alder på 64,9 år, og en mortalitet på 33% (4 av 12). Gruppen som mottar konservativ behandling har en gjennomsnittsalder på 72,5 år, og en mortalitet på 83% (10 av 12). Ingen overlevende, verken i kirurgigruppen el i sammenligningsgruppen, har BI ≥ 60 eller mRS <4 . Alle pasienter som overlevde hadde alvorlige funksjonshemninger og var fullstendig avhengige av hjelp fra andre.

Studien konkluderer med at dekompressiv hemikraniektomi reduserer mortalitetsraten sammenlignet med medikamentell behandling alene, men at eldre pasienter med malignt MCA-infarkt ikke bør behandles med dekompressiv kirurgi grunnet dårlig funksjonelt utfall. Store forskjeller i alder og komorbiditet mellom intervensjonsgruppen og gruppen som mottar konservativ behandling svekker studiens verdi.

Kuroki (2001) beskriver 15 pasienter med massivt infarkt i mca territoriet. 8 pasienter behandles med dekompressiv hemikraniektomi, mens 7 pasienter behandles konservativt. Kirurgigruppen hadde en gjennomsnittlig alder på 71,8 år, og en mortalitet på 13%. Konservativgruppe hadde en gjennomsnittlig alder på 79,8 år, og en mortalitet på 86%. Studien konkluderer med redusert mortalitet og bedret funksjonelt resultat hos pasienter som behandles kirurgisk med dekompressiv hemikraniektomi.

Aldersforskjeller mellom gruppene reduserer studiens slagkraft. (Da kun abstract er tilgjengelig på engelsk vet vi dessuten lite om seleksjonsmekanismene, og eventuelle andre forskjeller mellom gruppene.)

Schwab (1998) beskriver i en prospektiv ikke-randomisert studie 63 pasienter < 70 år, med en gjennomsnittlig alder på 49,7  r. Inklusjonskriteriene til kirurgisk behandling: alder < 70 år, kliniske- og CT-visualiserte bevis på akutt, komplett mca-infarkt. Dessuten CT-verifisert progresjon til komplett romoppfyllende mca-infarkt med midtlinjeforskyvning og kompresjon av basale cisterner, og/eller vidre nevrologisk forverring sammenlignet med inntkomststatus. Pasienter med alvorlig medisinsk eller nevrologisk komorbiditet ble ekskludert fra studien. Det samme gj  lt pasienter hvor pårørende ikke samtykket til kirurgisk behandling.

Av 63 pasienter behandlet med dekompressiv hemikraniektomi overlevde 46 (73%). 31 pasienter ble behandlet med tidlig hemikraniektomi, innen 24t etter symptomdebut. Blant disse pasientene var det en mortalitet på 16% (5 av 31), 4 av 31 hadde tegn på uncal herniering f  r kirurgisk intervensjon, og gjennomsnittlig BI var 70. 32 pasienter ble behandlet med sen heminkraniektomi, etter 24t. Denne gruppen hadde en mortalitet på 34% (11 av 32), 24 av 32 hadde tegn på uncal herniering f  r kirurgisk intervensjon, og gjennomsnittlig BI var 62,6.

Schwab bruker en historisk ”kontrollgruppe” (Hacke 1996) behandlet konservativt for malignt mca-infarkt. Denne gruppen hadde en mortalitet på 78% (43 av 55), og en gjennomsnittlig alder på 56 år. Studien konkluderer med at hemikraniektomi er en effektiv behandling ved malignt mca-infarkt., sammenlignet med konservativ behandling. Pasienter som ble behandlet før de første tegn på herniering debuterte hadde lavere mortalitet, og en tendens til bedre funksjonelt resultat. De hadde dessuten et kortere behandlingsopphold ved intensivavdeling (dette var den eneste faktoren som var statistisk signifikant mellom de to gruppene.)

Seleksjonsmekanismene, forskjeller mellom gruppene hva gjelder sykdomsgrad og alder, og bruk av historisk ”kontrollgruppe” svekker studiens slagkraft.

Rieke 95 beskrives ikke her da disse pasientene omfattes av Schwab 98.

Georgiadis (2002) sammenligner behandling med moderat hypotermi og dekompressiv hemikraniektomi ved alvorlige iskemiske slag. Han beskriver 36 pasienter med alvorlig iskemisk slag som affiserer minimum 2/3 av MCA-territoriet. Inklusjonskriteriene: CT-funn forenlig med stort mca-infarkt, nevrologisk forverring med redusert bevissthetsnivå, og NIHSS > 15. Pasienter med infarkt i den dominante hemisfære ble behandlet med moderat hypotermi (33°), mens pasienter med infarkt i den ikke-dominante hemisfære ble behandlet med dekompressiv hemikraniektomi. 17 pasienter ble behandlet med dekompressiv hemikraniektomi, mens 19 pasienter ble behandlet med moderat hypotermi. Det var ingen signifikant forskjell i alder mellom de to gruppene., men det var en signifikant forskjell mellom gruppene hva gjaldt alvorlighetsgrad av klinisk presentasjon, målt ved NIHSS (20 i hypotermigruppen, 17 i hemikraniektomigruppen).

Hypotermigruppen hadde en mortalitet på 47% (9 av 19), mens kirurgigruppen hadde en mortalitet på 12% (2 av 17).

Studien konkluderer med at deres resultater antyder at hemikraniektomi er den foretrukkede behandlingen ved alvorlig ischemisk slag, da hemikraniektomi er assosiert med lavere mortalitet og færre komplikasjoner sammenlignet med moderat hypotermi.

Seleksjonsmekanismene svekker studiens statistiske slagkraft. Men hvis det er tilfeldig om malignt MCA-infarkt rammer dominant eller ikke-dominant hemisfære er denne studien det nærmeste vi kommer å vise at dekompressiv hemikraniektomi gir flere overlevende enn konservativ behandling.

Steiger (91) er et godt eksempel hva gjelder åpenhet rundt seleksjonsmekanismer for kirurgisk behandling. Han behandlet 8 pasienter med dekompressiv hemikraniektomi etter at de på tross av behandling med hyperventilering og osmoterapi utviklet alvorlig intrakraniell hypertensjon og/eller unilateral mydriasis. Han angir at indikasjonsvurderingen for kirurgisk behandling hovedsakelig baserte seg på omfanget av forventet irreversibel hjerneskade.

Ikke alle er like åpne når det gjelder seleksjonskriterier for kirurgisk behandling. Blant annet hos Cho (03) og Yang (05) kommer det ikke klart frem hvilke kriterier som har vært brukt for seleksjon av pasienter til henholdsvis kirurgisk og konservativ behandling. Hos Mori (04) er det uklart hvilke

kriterier som brukes for seleksjon av pasienter til henholdsvis tidlig og sen kirurgisk intervensjon. Dette vanskeliggjør sammenligningen av de ulike gruppene, og vurderingen av studienes verdi sammenlignet med andre studier.

Det ser ut til å være enighet om at dekompressiv hemikraniektomi bedrer overlevelsen ved malignt MCA-infarkt sammenlignet med konservativ behandling. Når det gjelder funksjonelt utkomme er det noe mer varierende resultater. Dette kan blant annet skyldes varierende alderssammensetning i de ulike studiene, og at noen bruker tidlig-, andre sen- intervensjon. En studie bruker dessuten indre dekompressjon i tillegg til hemikraniektomi.

Totalt beskrives det i disse sammenlignende studiene 223 pasienter behandlet med dekompressiv hemikraniektomi. Disse pasientene har en gjennomsnittlig alder på 59,0 år, og 179 pasienter behandlet konservativt har en gjennomsnittlig alder på 63,6 år. Mortaliteten er 25% i hemikraniektomigruppen, 61% i konservativgruppe.

Fowkes (91) definerer kontrollerte studier som eksperimentelle studier hvor en gruppe pasienter utsettes for en intervensjon, og resultatet sammenlignes med resultatet i en tilsvarende gruppe som ikke er eksponert for denne intervensjonen. En kontrollert studie er det ideelle studiedesign for å få svar på om dekompressiv hemikraniektomi reduserer mortalitet og morbiditet sammenlignet med konservativ medisinsk behandling. Ved randomisering vil man dessuten unngå seleksjonsbias. Det er mange faktorer som varierer hos disse pasientene, blant annet initiale symptomer, størrelse målt som infarktvolum eller i territorier, symptomutvikling, billedforandringer, komorbiditet, alder, hemisfæredominans osv. Dette setter krav til studiens størrelse. En for liten pasientpopulasjon vil ikke være representativ for alle disse variasjonene.

I kontrollerte studier bør intervensjonsgruppen og kontrollgruppen være like med hensyn til aktuell sykdomsgrad, medisinsk komorbiditet, samt kjønns- og aldersfordeling. Dette er ikke tilfelle i de ”kontrollerte” studiene som tar for seg dekompressiv hemikraniektomi versus konservativ medisinsk behandling. Forskjeller hva gjelder alder, komorbiditet, sykdomsgrad, og andel med infarkt i den dominante hemisfære vanskeliggjør sammenligningen mellom gruppene. Seleksjonsmekanismene og bruk av historiske kontrollgrupper er også et minus ved disse studiene. Ingen av disse studiene oppfyller kravene til kontrollerte studier. (Jeg velger derfor ikke å regne på statistisk signifikans mellom gruppene). Det foreligger per dags dato ingen publiserte randomiserte kontrollerte studier

Resultater: Studier med individuelle data

I litteraturen er det 16 studier som dokumenterer individuelle data for pasientenes alder, infarkt side, hvilke blodkars territorier som er affisert, tid fra symptomdebut til kirurgisk intervensjon, og funksjonelt resultat (Tabell 1).

For 298 pasienter var det oppgitt individuelle data om pasientenes alder og funksjonelle resultat. For de 183 pasientene >50 år var 67 pasienter døde (36,6%), mens blant de 115 pasientene ≤ 50 år var 13 døde (11,3%). Når det gjelder funksjonelt resultat hadde 76 av de 116 overlevende pasientene >50 år alvorlige funksjonshemninger (65,5%), mens 38 av de 102 overlevende pasientene ≤ 50 år hadde alvorlige funksjonshemninger (37,3%).

For 225 pasienter var det dokumentert individuelle data hva gjaldt tid fra symptomdebut til kirurgisk intervensjon og funksjonelt resultat. Blant de 62 pasientene som ble behandlet med dekompressiv hemikraniektomi innen 24 timer hadde 16 et godt funksjonelt resultat (25,8%), mens 46 hadde alvorlige funksjonshemninger eller var døde (74,2%). 163 pasienter ble behandlet med hemikraniektomi >24 timer etter symptomdebut. Blant disse hadde 59 et godt funksjonelt resultat (36,2%), mens 104 pasienter hadde alvorlige funksjonshemninger eller var døde (63,8%).

243 pasienter var beskrevet med individuelle data hva gjaldt hvilke vaskulære territorier som var affisert og funksjonelt resultat. Blant de 158 pasientene med "rene" mca infarkter hadde 102 pasienter alvorlige funksjonshemninger eller var døde (64,6%). Blant de 85 pasientene med infarkter i mca pluss aca og/eller pca territoriet hadde 61 pasienter alvorlige funksjonshemninger eller var døde (71,8%).

For 290 pasienter var det oppgitt individuelle data hva gjaldt funksjonelt utfall og hvilken hemisfære som var affisert. 220 pasienter var beskrevet med infarkt i høyre hemisfære, blant disse var 143 pasienter døde eller hadde alvorlige funksjonshemninger (65%). Blant de 70 pasientene beskrevet med infarkt i venstre hemisfære var 45 pasienter døde eller hadde alvorlige funksjonshemninger (64,3%).

Funksjonelt resultat og alder:

Flere forfattere har beskrevet at behandling med dekompressiv hemikraniektomi ved maligne MCA-infarkter ikke bare reduserer mortaliteten, men også kan resultere i et godt funksjonelt resultat (Carter 97, Pranesch 05, Schwab 98).

Yao (05) sammenligner det funksjonelle resultatet hos eldre pasienter (≥ 60 år) behandlet med dekompressiv hemikraniektomi, med det funksjonelle resultatet hos yngre pasienter (< 60 år). Han beskriver 25 pasienter med malignt MCA-infarkt. 13 av pasientene er yngre enn 60 år, med en gjennomsnittlig alder på 47,3 år. 12 pasienter er ≥ 60 år, med en gjennomsnittlig alder på 69,5 år. Det ble funnet en signifikant forskjell mellom gruppene hva gjaldt funksjonelt resultat, målt ved BI og mRS. Ingen av de overlevende ≥ 60 år hadde BI ≥ 60 eller mRS <4 . Dette indikerer at alle overlevende pasienter i gruppen ≥ 60 år hadde alvorlige funksjonshemninger og var fullstendig avhengige av hjelp fra andre.

Studien konkluderer med at dekompressiv hemikraniektomi gir en klar overlevelsesgevinst hos alle pasienter med malignt MCA-infarkt, at de fleste yngre pasienter som overlever har et gunstig funksjonelt resultat, mens det funksjonelle utkommet hos eldre pasienter ikke er tilfredstillende.

Uhl (04) konkluderer med at eldre pasienter (> 50 år) har et signifikant dårligere funksjonelt resultat enn yngre pasienter (< 50 år), og at økende alder er en negativ prognostisk faktor med hensyn til mortalitet. Mange studier føyer seg i rekken, ved at de finner alder assosiert med et dårligere funksjonelt resultat (Chen 07, Rabinstein 06, Curry 05, Leonhardt 02, Pranesh 03, Pillai 07, Walz 02). *Holtkamp (01)* konkluderer med at hemikraniektomi hos eldre pasienter (> 55 år) med romoppfyllende MCA-infarkter bedrer overlevelsen sammenlignet med medisinsk behandling alene. Men det funksjonelle resultatet og grad av uavhengighet er dårlig. Hun sier videre at hos eldre pasienter med maligne MCA-infarkter bør dekompressiv kirurgi derfor ikke utføres.

Det er en omfattende inkonsekvens i valg av "aldersgrenser" for dekompressiv hemikraniektomi. Curry (05) setter grensen helt nede på 40 år, Walz (02) setter grensen på 45 år, Yao (05) og Chen (07) setter den på 60 år, mens Pillai (07) setter grensen for pasienter han er villige til å operere så høyt som 65 år. Andre velger ikke å sette en klar grense for alder, men sier at det er en korrelasjon mellom økende alder og dårlig funksjonelt resultat (Rabinstein 06, Leonhardt 02). Når forfatterne refererer til "eldre" og "yngre" pasienter refererer de dermed til ulike grensetall for alder. Dette appellerer til en lite vitenskapelig tankegang.

Er det nødvendigvis et mål å komme frem til en klart definert aldersgrense for behandling med dekompressiv hemikraniektomi? Alder er i stor grad korrelert med komorbiditet. Kanskje bør man i større grad vurdere komorbiditet hos hver enkelt pasient, fremfor å sette en aldersgrense for kirurgisk behandling?

Tidlig versus sen dekompressiv hemikraniektomi:

Tidligere studier antyder et bedre funksjonelt resultat ved tidlig versus sen dekompressiv hemikraniektomi (Carter 97, Delashaw 90).

Mori (01) viser at mortaliteten er lavere og det funksjonelle utfallet bedre ved ikke-maligne supratentorielle infarkter, enn ved kirurgisk behandlede maligne infarkter. Kirurgisk behandling medfører dessuten en betydelig risiko for komplikasjoner, både kirurgiske og generelle, til dels alvorlige. Tidlig dekompressiv hemikraniektomi bør derfor reserveres for pasienter hvis tilstand vil progrediere til malignt infarkt. Samtidig bør ikke kirurgisk behandling utsettes så lenge at irreversibel herniering oppstår. Store MCA-infarkter progredierer ikke nødvendigvis til maligne-infarkter, og i mangel på spesifikke prediktorer for malign utvikling av infarkter, kan tidlig dekompressiv hemikraniektomi medføre kirurgisk behandling av non-maligne infarkter. Det er derfor et behov for

metoder for å selektere pasienter som vil progrediere til et malignt bilde før klinisk forverring inntreffer.

Mori (01) angir infarkt volum $\geq 240 \text{ cm}^3$, sideforskyvning av midtlinjestrukturer $\geq 8,5 \text{ mm}$ og angiografisk verifisert rekanalisering av det okkluderte kar, som indikatorer for malign utvikling med fatal ødemdannelse. Dårlig ”timet” rekanalisering av den okkluderte arterien medfører massivt hjerneødem assosiert med hemorragisk transformasjon.

Cho (03) angir tidlig diagnostikk av malignt mca-infarkt ved bruk av DWI (diffusjonsvektet MR) som et nyttig hjelpemiddel i diagnostikken i fremtiden. Han foreslår bruk av DWI, lav GCS og NIHSS > 20 for diagnostikk av maligne mca-infarkter de første 6 timene etter symptomdebut.

Noen forfattere setter grensen mellom tidlig- og sen- dekompressiv hemikraniektomi på 24 timer, uten å si noe om hernieringsstatus. Dette blir et kunstig skille, da det er hernieringsutviklingen, ikke klokken, nevrokirurgene baserer seg på når de avgjør hvorvidt de skal operere. Da flere av disse studiene har et retrospektivt design kan man anta at de som har blitt operert innen 24 t etter symptomdebut er de pasientene som raskest har utviklet symptomer på herniering.

Schwab (98) sammenlignet i en prospektiv studie tidlig- ($< 24\text{t}$) med sen- ($> 24\text{t}$) hemikraniektomi, og viste at tidlig hemikraniektomi hos pasienter med komplett MCA-infarkt reduserte mortaliteten og viste en trend mot bedret funksjonelt resultat. Han sier at å vente på pupilledilatasjon medfører en unødvendig forsinkelse, og siden det medfører ischemi i mesencephalon kan denne forsinkelsen potensielt forverre prognosen. Den største forskjellen mellom de to gruppene var likevel redusert tid med behov for intensivbehandling i gruppen som fikk behandling med tidlig hemikraniektomi.

Fandino (04) rapporterte redusert mortalitet hos pasienter behandlet med tidlig ($< 24\text{t}$) hemikraniektomi, men disse pasientene hadde ikke signifikant bedret funksjonelt resultat. Ingen prospektivt fastsatt protokoll ble anvendt, inklusjonskriterier og tid før kirurgisk intervensjon varierte dermed mellom de tre sveitsiske institusjonene de refererte 28 pasientene ble behandlet ved.

Wang (06) kunne ikke vise noen forskjell mellom pasienter behandlet med tidlig ($< 24\text{t}$) versus sen ($\geq 24 \text{ t}$) dekompressiv hemikraniektomi hva gjaldt mortalitet eller morbiditet. Forskjeller mellom gruppene hva gjelder andel med infarkt i den dominante hemisfære, samt seleksjonsmekanismene er svakheter ved denne studien.

Cho (03) konkludere med redusert mortalitet og bedret funksjonelt utfall hos pasienter behandlet med ”ultra-early” hemikraniektomi ($< 6\text{t}$) sammenlignet med pasienter behandlet med sen hemikraniektomi ($> 6\text{t}$). Aldersforskjeller mellom gruppene, en gjennomsnittlig alder på 60 år i ultra-early gruppe og 64,9 år i sen gruppe, samt seleksjonsmekanismene svekker studiens verdi.

Mori (04) viser et signifikant bedret funksjonelt utfall hos pasienter behandlet med tidlig hemikraniektomi, før symptomer på herniering, sammenlignet med pasienter behandlet med sen hemikraniektomi. Han konkluderer med at kirurgisk behandling etter debut av symptomer på

herniering er for sent for å oppnå tilfredstillende funksjonelt resultat. Studien har et retrospektivt design.

Flere studier taler altså for at tidlig kirurgisk dekompressjon, før utvikling av symptomer på herniering, er gunstig med tanke på både mortalitet og morbiditet. På den annen side jo tidligere man opererer, jo større mulighet er det for at man opererer pasienter som ikke ville utviklet et malignt bilde, og som dermed ville hatt en bedre prognose uten kirurgisk behandling. En forutsetning for at man skal kunne operere før pasienten utvikler symptomer på herniering er at man identifiserer pasienter hvis tilstand vil progrediere til malignt infarkt. Det trengs flere prospektive kontrollerte studier for å kartlegge metoder for identifisering av disse pasientene, slik at man unngår kirurgisk behandling av pasienter med non-maligne infarkter.

Infarktstørrelse: Ett eller flere vaskulære territorier.

Holtkamp (01) finner at pasienter med infarkt i mer enn ett vaskulært territorium ikke har et dårligere funksjonelt resultat eller økt mortalitet sammenlignet med pasienter med "rene" MCA-infarkter.

I Schwabs hemikraniektomistudie (98) har $> 1/3$ av pasientene kombinerte infarkter (infarkt i ≥ 2 vaskulære territorier, hvorav MCA er det ene). Han konkluderer med at disse pasientene ikke har et dårligere funksjonelt resultat enn pasientene med infarkt kun i MCA territoriet. Den samme konklusjonen kommer Chen (07) frem til. Mens Woertgen (04) finner at kombinerte infarkter hverken påvirker funksjonelt resultat eller quality of life.

Dette taler imot at kombinerte infarkter skulle være en negativ prognostisk faktor for det funksjonelle resultatet. Et stort minus er at disse studiene ikke har testet språkfunksjon. Det er vanskelig å ta stilling til betydningen av afasi uten spesifikk testing av språkfunksjon. Dermed blir det også vanskelig å si noe konklusivt om quality of life hos disse pasientene.

Når det gjelder mortalitet finner Uhl (04) og Chen (07) at ved affeksjon av ≥ 2 vaskulære territorier er det større dødelighet.

Sakai (98) beskriver at mortaliteten øker hos pasienter med infarkt i MCA, ACA og PCA territoriet. Infarkter som involverer PCA kan medføre en mer utbredt ødemdannelse og dermed progresjon til herniering. PCA territorie infarkter kan også være sekundære til avklemming av arteria cerebri posterior i forløpet av hernieringen. Han mener at infarkt i MCA, ACA og PCA kan være en kontraindikasjon for dekompressiv kirurgi.

De studiene som ser på prognose i forhold til infarktvolum, baserer infarktstørrelsen på kartterritorier (ACA, MCA, PCA). Van der Zwan (92, 93) viser at MCA-territoriet varierer med en faktor på 2,5.

Å måle infarktstørrelsen utfra kartterritorier vil derfor gi en stor individuell variasjon. Kanskje skulle man måle volum ved en annen metode? Mori (01) bruker CT for beregning av infarktvolum. Mens Cho (03) bruker diffusjonsvektet MR for å måle infarktstørrelsen.

Hemisfæredominans:

Man har trodd at resultatet etter dekompressiv hemikraniektomi avhenger av infarktsiden, at infarkter i den dominante hemisfære er assosiert med global afasi, apraksi og høyresidig hemiplegi. Grunnet forventninger om utilfredstillende resultat og dårlig livskvalitet, som følge av afasi, har en del studier ekskludert pasienter med venstresidige infarkter og komplett afasi, mens dekompressiv hemikraniektomi har blitt reservert for pasienter med høyresidige infarkter der språkfunksjonen er uaffisert (Carter 97, Rieke 95, Delashaw 90).

Uhl (04) konkluderer med at infarktside ikke har noen prognostisk relevans. Også *Chen (07)*, *Harscher (06)* og *Sakai (98)* konkluderer med at det ikke er noen forskjell mellom høyre- og venstresidige infarkter når hva gjelder funksjonelt resultat. Da funksjonelt resultat ofte graderes ved hjelp av BI, mRS og GOS som ikke sier noe om språkfunksjon, er ikke disse studiene særlig slagkraftige i denne sammenheng.

Schwab (98) beskriver 11 pasienter med infarkt i venstre hemisfære. En av pasientene døde, en hadde ingen nevrologisk sekvele, mens de resterende 9 hadde ekspressive defisitter men gjennervervet språkforståelse og evne til å kommunisere.

Walz (02) beskriver 8 pasienter med venstresidig infarkt. 3 av disse pasientene døde, mens kun en av de overlevende hadde en alvorlig svekket språkfunksjon med inkomplett afasi. Hun finner ingen forskjell hva gjelder livskvalitet, vurdert med ALQI (Aachener Life Quality Inventory), mellom høyre- og venstresidige infarkter. Men hun finner at pasientene med venstresidige infarkter har noe dårligere kommunikasjonsevner enn pasienter med høyresidige infarkter.

Woertgen (04) finner at "quality of life" ikke er signifikant forskjellig hos pasienter med venstresidig versus høyresidig infarkt.

Ziai (03) beskriver 8 overlevende pasienter med venstresidig infarkt. 5 hadde god språkforståelse og kunne uttrykke seg med noen få ord, mens 3 pasienter bare kunne forstå enkle instruksjoner. De finner ikke at side er signifikant assosiert med mortalitet eller funksjonelt resultat. Studien konkluderer med at infarkt i den dominante hemisfære ikke burde være et eksklusjonskriterium når man vurderer hvorvidt pasienter med malignt mca-infarkt bør behandles med dekompressiv hemikraniektomi.

De Haan (95) kommer frem til at med unntak av evnen til å kommunisere er langtids "quality of life" noe bedre hos pasienter med venstresidige infarkter enn hos pasienter med infarkt i den høyre hemisfære. Dette kan blant annet skyldes at pasienter med høyresidig hemisfærisk infarkt kan rammes av nevrologisk sekvele i form av neglect, svekket innsikt i egen sykdom, og romlig disorientering. Dessuten rapporterte også pasientene med høyresidig infarkt kommunikasjonsproblemer. Dette er en følge av at språkevner også avhenger av orientering, selvinnsikt, og motorisk ferdigheter.

Disse studiene støtter bruk av hemikraniektomi ved malignt MCA-infarkt både i høyre og venstre hemisfære. Noen argumenterer likevel med at det er en "historisk motstand" mot behandling med dekompressiv hemikraniektomi ved maligne mca-infarkter i den dominante hemisfære.

De mest brukte funksjonsgraderingene ikke sier noe om hvordan den subjektive opplevelsen er.

"Quality of life" kan være et viktig begrep i denne sammenhengen. WHO definerer "quality of life" som individets oppfatning av egen livssituasjon i kulturell og sosial sammenheng, og i forhold til sine mål, forventninger, normer og hva de er opptatt av (WHO 1995).

Psykisk og mental status:

Erban (06) vurderer depresjon hos 32 pasienter med infarkt i høyre hemisfære behandlet med dekompressiv hemikraniektomi. Av 23 overlevende hadde 15 pasienter $BI \geq 60$, 11 hadde $mRS \leq 3$. Nesten hele studiepopulasjonen var på et tidspunkt etter slaget affisert av en depresjon, og kun en liten andel av pasientene fikk behandling for dette. Depresjon er viktig med hensyn til "quality of life", og behandling vil ha et stort potensiale for å bedre pasientens "quality of life". Studien finner at alder er en negativ prognostisk faktor for funksjonelt resultat, men har ingen betydning for depresjon.

Leonhard (02) ser på nevropsykologiske defisitter hos 14 pasienter behandlet med dekompressiv hemikraniektomi for malignt mca-infarkt i den ikke-dominante hemisfære. Kun de pasientene med et godt funksjonelt resultat ble testet med nevropsykologiske tester, da de pasientene med svært dårlig resultat ikke var i stand til å komme til sykehuset eller utføre testene, selv med assistanse.

Oppmerksomhet var den funksjonen som var sterkest affisert. Selektiv oppmerksomhet var signifikant svekket hos alle pasientene. Dette innebærer at pasientene er svekket i alle oppgaver som krever parallellprosessering av kognitive oppgaver, og i sin evne til fokusering på en målrettet oppgave i et distraherende miljø. Dette resulterer i et betydelig handicap hva gjelder profesjonelle aktiviteter, og begrenser pasientens mulighet til å returnere til sin tidligere jobb.

Ved testing av visuo-spatiale (rom-og dybdeforståelse) og visuo-konstruktive (evnen til mentalt å vende på figurer, og sette figurer sammen) ferdigheter fant man at pasienter med akademisk utdanning befant seg under befolkningsgjennomsnittet, men innen normalområdet. Pasienter med lavere utdanningsnivå derimot befant seg under normalområdet. Det samme gjaldt spatial span (evnen til å holde visuell informasjon i korttidsminnet).

Det er vanskelig å ta stilling til betydningen av afasi uten spesifikk testing av språkfunksjon.

Leonhardt (2002) ser på nevropsykologiske defisitter, men kun hos pasienter med infarkt i den ikke-dominante hemisfære. Det ser ikke ut til at noen har sett spesifikt på språkfunksjon etter malignt MCA-infarkt i den dominante hemisfære.

Diskusjon: Hva vet vi, og hvilke spørsmål mangler fremdeles svar?

Vet vi at dekompressiv hemikraniektomi reduserer mortaliteten sammenlignet med konservativ behandling ved maligne MCA-infarkter?

De fleste publiserte studier har rapportert lovende resultater, mens andre har funnet høy mortalitet og et dårlig funksjonelt resultat (Holtkamp 01, Leonhardt 02). De sammenlignende studiene som er publisert har i stor grad benyttet seg av kontrollgrupper som med hensyn til flere viktige faktorer, blant annet alder, sykdomsgrad, komorbiditet og andel med infarkt i den dominante hemisfære, avviker fra intervensjonsgruppene. Noen bruker dessuten historiske kontrollgrupper, noe som skaper et sammenligningsproblem da man antar at slagbehandlingen generelt kan ha bedret seg i tiden mellom behandling av konservativgruppe og kirurgiskgruppe.

Kun en randomisert studie vil gi en sammenlignbar kontrollgruppe som ikke avviker med hensyn til basale karakteristika, sykdomsgrad eller annen behandling.

Randomiserte studier har tidligere vist at en kirurgisk behandling man antok var gunstig, ikke viser signifikant bedring når den testes grundig mot en randomisert kontrollgruppe. Bant annet fordi komplikasjoner oppveier for den gunstige effekten. Uhl (04) finner blant annet at de fleste pasientene overlever ødem-hernieringsfasen, men at mange dør av sekundære årsaker i løpet av månedene etter hjerneinfarkt.

Etter en gjennomgang av litteraturen kan man si at dekompressiv hemikraniektomi som behandling ved malignt MCA-infarkt virker lovende. Men den antatte gunstige effekten er enda ikke bevist, til det trenger vi randomiserte kontrollerte studier.

Ikke alle støtter opp om at det bør utføres randomiserte kontrollerte studier. Malm et al. (06) finner at det er meget sannsynlig at dekompressiv hemikraniektomi hos pasienter med tidlige tegn på herniering grunnet malignt MCA-infarkt er en livreddende prosedyre. Dermed setter de spørsmålstegn om hvorvidt det er etisk forsvarlig å utføre en randomisert kontrollert studie som inkluderer pasienter under 60-65 år, og dermed frata pasienter som randomiseres til kontrollgruppen en potensielt livreddende behandling.

Morley (02) derimot konkluderer med at randomiserte kontrollerte studier er etisk forsvarlig. Dette forutsetter at de randomiserte kontrollerte studiene er store nok til at de har statistisk beviskraft. Er studiene for små klarer man ikke å bevise at dekompressiv hemikraniektomi medfører en mer gunstig prognose enn konservativ medisinsk behandling, men det betyr ikke at man har bevist at det ikke medfører en mer gunstig prognose. Fravær av bevis er ikke bevis for fravær. De statistiske prosedyrene man bruker er laget hovedsakelig for å bevise effekt av tiltak, mens mindre innsats er lagt ned i prosedyrer for å bevise fravær av effekt. Det å vise fravær av effekt krever mye større studier enn å vise effekt (Hartung 83).

Når skal man så operere?

Tidligere var dekompressiv hemikraniektomi aktuell behandling kun for å forhindre en nær forestående død, etter at alle medisinske behandlingsalternativer var forsøkt, hos pasienter som holdt på å herniere. Senere begynte man å operere ved første tegn til herniering og ved midtlinjeforskyvning. De siste årene har tidlig intervensjon blitt mer og mer aktuelt. Ved bruk av mer avansert billediagnostikk (diffusjonsvektet MR) kombinert med kliniske funn kan diagnosen stilles før livstruende ødemdannelse oppstår. Noen studier har vist at slik tidlig intervensjon reduserer mortaliteten og bedrer det funksjonelle resultatet (Schwab 98, Cho 03, Mori 04). Ingen av disse studiene er slik lagt opp at de gir oss en endelig konklusjon.

En forutsetning for å kunne operere før pasienten utvikler symptomer på herniering er at man kan identifisere pasienter hvis tilstand vil progrediere til et malignt bilde, og dermed unngå kirurgisk behandling av pasienter med non-malignt infarkt. Det trengs bedre metoder for tidlig identifisering av pasienter som vil progrediere til et malignt infarkt. Og man trenger randomiserte kontrollerte studier, som sammenligner kirurgisk intervensjon før og etter utvikling av symptomer på herniering, for å avklare når i forløpet det er mest gunstig å operere pasientene.

Er pasienter med infarkt i den dominante hemisfære kandidater for kirurgisk behandling?

Tidligere ble ofte pasienter med infarkt i den dominante hemisfære ikke sett på som kandidater for dekompressiv hemikraniektomi. Dette hang sammen med forventninger om dårlig funksjonelt resultat og dårlig livskvalitet som en følge av kommunikasjonsproblemer. Tendensen er at flere og flere opererer også pasienter med infarkt i den dominante hemisfære. Flere studier konkluderer med at kommunikasjonsevnen hos de fleste pasientene er tilfredstillende og at "quality of life" ikke er lavere hos pasienter med infarkt i den dominante hemisfære sammenlignet med de med infarkt i den ikke-dominante hemisfære. Dette kan delvis bero på at massivt infarkt i den ikke-dominante hemisfære hos en del medfører sekveler som vanskelig lar seg måle, blant annet neglect og stemningsleie. Samt at studiene som sammenligner grupper med dominant versus ikke-dominant infarkt bruker funksjonsgraderinger som ikke gir en tilfredstillende kartlegging av pasientenes språkfunksjon. Siden det er stor sannsynlighet for livslang avhengighet, og informert samtykke fra pasienten i mange situasjoner ikke lar seg innhente, er det også et moralsk dilemma hvorvidt man skal operere eller ei. Det trengs prospektive randomiserte studier for å vurdere hvilken betydning infarkt i dominant versus ikke-dominant hemisfære har på det funksjonelle resultatet og på pasientenes "quality of life".

Finnes det en aldersgrense for behandling med dekompressiv hemikraniektomi?

De fleste studier konkluderer med at alder er en viktig prognostisk faktor både for mortalitet og funksjonelt resultat, men de ulike forfatterne opererer med forskjellige aldersgrenser, varierende fra 40 til 65 år. Og en del forfattere nøyer seg med å si at det er en korrelasjon mellom økende alder og et dårlig funksjonelt resultat.

Lanzino (2000) angir tre teoretiske forklaringer på hvorfor yngre pasienter vil profittere mer på dekompressiv kirurgi enn eldre pasienter: Yngre hjerner har mindre atrofiske forandringer, og dermed mindre rom for ødemekspansjon, deres ventrikkelssystem er mindre, og den ødematøse responsen på iskjemi er muligens større hos yngre pasienter. I tillegg kommer forskjeller i komorbiditet og sosialt støtteapparat.

Litteraturen gir holdepunkter for at økende alder er assosiert med dårlig funksjonelt resultat, men gir ingen klar konklusjon hva gjelder aldersgrense for dekompressiv hemikraniektomi.

Selv om dekompressiv hemikraniektomi gir en overlevelsesgevinst, er det tilstrekkelig om man ikke samtidig oppnår bedret funksjonelt resultat, og "quality of life"?

Pasientene som overlever, lever de på en måte som forsvarer kirurgisk behandling, eller hadde det vært mer riktig å la disse pasientene dø?

Kritikere argumenterer med at alvorlig funksjonshemmede pasienter holdes i live, og eksponeres for et liv i total avhengighet, smerter og håpløshet. Vidre argumenteres det at i en tid med evidence-basert medisin bør en så omfattende terapeutisk intervensjon som hemikraniektomi bevises effektiv ved randomiserte kontrollerte studier før den blir anvendt som standard behandling.

Det er intet fasitsvar på hva som kan regnes som et godt funksjonelt resultat. Maligne MCA-infarkter er alvorlige infarkter. Å forvente et veldig godt resultat kan dermed være urealistisk. Gupta (04) setter grensen for et akseptabelt funksjonelt resultat ved $BI \geq 60$, $mRS < 4$, og GOS 4-5. Disse grensene er utbredt i litteraturen. Uyttenboogaart (05) konkluderer med at de optimale cutoffverdiene for BI er 95 for mRS 1, 90 for mRS 2, og 75 for mRS 3. Og foreslår $mRS \leq 3$ og $BI \geq 75$ som grenseverdier for et akseptabelt funksjonelt resultat.

I litteraturen rapporteres det svært varierende funn hva gjelder funksjonelt resultat etter behandling med dekompressiv kirurgi ved malignt MCA-infarkt. Noen Forfattere vektlegger at prosedyren ikke bare reduserer mortaliteten, men bedrer det funksjonelle resultatet (Carter 97, Schwab 98). Flere finner at yngre pasienter ser ut til å ha bedre muligheter for et godt funksjonelt resultat enn eldre pasienter (Carter 97, Rieke 95, Malm, Curry 05, Leonhard 02). Woertgen (04) og Pillai (07) konkluderer med at et godt funksjonelt resultat kan oppnås hos godt selekterte pasienter.

Andre forfattere derimot mener dekompressiv hemikraniektomi bedrer overlevelsen sammenlignet med konservativ behandling men at de fleste overlevende pasienter har et dårlig funksjonelt resultat. (Holtkamp 01, Erban 06, Wang 06). Disse forfatterne opererer generelt med eldre pasientepopulasjoner enn de som finner bedret funksjonelt resultat.

Grad av kognitiv svekkelse, psykiske plager, og kommunikasjonsproblemer må også tas med i vurderingen av pasientens utkomme når man vurderer om kirurgisk behandling kan forsvares.

Studiene som diskuterer mortalitet og funksjonelt resultat hos pasienter behandlet med konservativ medisinsk behandling (Hacke 96, Berrouschot 98), og som brukes som sammenligningsgrunnlag i mange av hemikraniektomistudiene, er 10-15 år gamle. Man kan anta at den konservative slagbehandlingen har bedret seg i løpet av disse årene. Derfor er det nødvendig med randomiserte kontrollerte studier med statistisk slagkraft hva gjelder både overlevelse og funksjonelt resultat.

Hva kan gjøres for å besvare disse spørsmålene?

Randomiserte kontrollerte studier trengs for en skikkelig evaluering av hvilken plass dekompressiv hemikraniektomi skal ha i behandlingen av pasienter med romoppfyllende hemisfæriske infarkter, hvem som skal behandles og når. Det trengs randomiserte kontrollerte studier som kan vise til statistisk signifikans for mortalitet og for funksjonelt resultat.

Flere randomiserte kontrollerte studier er igang, blant annet HEADDFIRST og HAMLET. Disse vil forhåpentligvis fortelle oss noe mer om hvem som skal opereres og når. Men det vil være behov for flere randomiserte kontrollerte studier for å gi klare retningslinjer for seleksjon av pasienter, timing av kirurgi, og for å gi gode diagnostiske prosedyrer for hvordan man på et tidlig tidspunkt skal kunne forutsi hvilke pasienter som vil progrediere til et malignt infarkt.

HEADDFIRST (HEmikraniectomy And Durotomy for Deterioration From Infarction Relating Swelling Trial) ved Frank et al. En randomisert kontrollert studie som har til hensikt å evaluere fordeler ved kirurgisk dekompresjon for å redusere morbiditet og mortalitet ved store hemisfæriske infarkter assosiert med massiv ødemdannelse.

Studien har inkludert pasienter siden 2000, med en målsetning om å inkludere totalt 75 pasienter. De har inkludert pasienter med akutt unilateralt ischemisk slag i MCA-territoret. Kun pasienter mellom 18-75 år, som oppfyller visse kliniske- og CT-kriterier ble inkludert. Pasienter som utviklet alvorlig ødemdannelse innen 96 t etter symptomdebut ble randomisert til standard medisinsk behandling eller standard medisinsk behandling kombinert med dekompressiv hemikraniektomi og durotomi.

Pasientene evalueres med hensyn til mortalitet, funksjonelt resultat, quality of life, belastning på omsorgsperson, patientens oppfattelse av egen overlevelse, og utnyttelse av helsevesenets tjenester, målt 21, 90 og 180 dager etter symptomdebut.

Studien er nå ferdig med å rekruttere pasienter, men resultatene er ikke publisert.

(www.strokecenter.org)

HAMLET (Hemikraniectomy After Middle cerebral artery infarction with Life-threatening Edema Trial) ved Hofmeijer et al. En randomisert kontrollert studie som har til hensikt å teste om dekompressiv kirurgi vil bedre det funksjonelle resultatet hos pasienter med nevrologisk forverring grunnet et stort hemisfærisk infarkt og ødemdannelse, sammenlignet med konservativ medisinsk behandling i en slagenhet eller i en intensivavdeling.

Inklusjonskriteriene er akutt ischemisk slag i MCA-territoriet med debut innen 4 døgn før forsøkets behandling kan starteso, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ≥ 16 ved høyresidige infarkter og ≥ 21 ved venstresidige infarkter, gradvis reduksjon i bevissthetsnivå til GCS < 14 ved høyresidige slag eller en eye and motor score < 10 ved venstresidige infarkter, CT undersøkelse som viser hypodensity i $\geq 2/3$ av MCA-territoriet og romopppyllende ødemdannelse, og alder 18-60 år. Eksklusjonskriteriene er infarkt i MCA+ACA+PCA territoriene, reduksjon i bevissthetsnivået som i alle fall delvis har andre årsaker enn ødemdannelse, fikserte dilaterte pupiller bilateralt, trombolysebehandling siste 12 timer før randomisering, kjent koagulasjonsforstyrrelse, pre-stroke mRS >1 eller BI < 95 , forventet levetid < 3 år, eller kjent alvorlig sykdom som kan interferere med vurderingen av behandlingen.

Pasientene randomiseres til kirurgisk eller konservativ behandling, sistnevnte randomiseres videre til behandling i slagenhet eller i intensivavdeling.

Det funksjonelle resultatet vil måles ved mRS, BI og NIHSS etter 3 og 6 mnd, og ved mRS, BI, MADRS, VAS (visual analogue scale) og SF36 (skala for "quality of life") etter 1 og 3 år.

Forsøket startet 1. september 2002. Målsetninger er å inkludere totalt 112 pasienter. Per juli 2006 var 52 pasienter inkludert i studien. (Hofmeijer 2006).

Det ser ut til at HAMLETstudien vil kunne konkludere med om dekompressiv hemikraniektomi medfører en overlevelsesegevinst. I hvilken grad antall pasienter vil være tilstrekkelig for konklusjoner hva gjelder funksjonelt resultat, alder, hemisfæredominans, og tidspunkt for kirurgi gjenstår å se.

Koh (00) skriver: "...survival benefit is meaningless if functional outcome is poor." (Surg Neurol 2000; 53: 227). Dette sitatet fra Koh forteller mye om diskusjonens intensitet. Frontene virker til tider skarpe. Også dette taler for randomiserte kontrollerte studier.

Tabell 1

	Funksjonelt uavhengig (%)	Mildt-Moderat Funksjonshemmet (%)	Alvorlig Funksjonshemmet (%)	Død (%)	Totalt antall
Alder: (298)					
≤ 30	9 (36)	10 (40)	3 (12)	3 (12)	25
31-50	7 (7,8)	38 (42,2)	35 (38,9)	10 (11,1)	90
≥ 51	4 (2,2)	36 (19,7)	76 (41,5)	67 (36,6)	183
					<u>298</u>
Side: (290)					
Left	4 (5,7)	21 (30)	22 (31,4)	23 (32,9)	70
Right	16 (7,3)	61 (27,7)	86 (39,1)	57 (25,9)	220
Total					<u>290</u>
Tid før kirurgi: (225)					
0-24 timer	2 (3,2)	14 (22,6)	25 (40,3)	21 (33,9)	62
25-48 timer	1 (1,3)	23 (30,3)	27 (35,5)	25 (32,9)	76
49-72 timer	2 (5)	15 (37,5)	10 (25)	13 (32,5)	40
≥ 73 timer	4 (8,5)	14 (29,8)	19 (40,4)	10 (21,3)	47
Total					<u>225</u>
Territorium: (243)					
MCA	6 (3,8)	50 (31,6)	56 (35,5)	46 (29,1)	158
MCA + ACA og/el PCA	3 (3,5)	21 (24,7)	34 (40)	27 (31,8)	85
Total					<u>243</u>

(Matsuura et al. 2006, Curry et al. 2005, Kilincer et al. 2005, Harscher et al. 2005, Yao et al. 2005, Yang et al. 2005, Vahedi et al. 2005, Robertson et al. 2004, Ziai et al. 2003, Walz et al. 2002, Leonhardt et al. 2001, Holtkamp et al. 2001, Koh et al. 2000, Carter et al. 1997, Rieke et al. 1995, Delashaw et al. 1990.)

Funksjonelt uavhengig: BI ≥ 90, mRS 0-1, GOS 5. Mildt-Moderat funksjonshemmet: BI 60-85, mRS 2-3, GOS 4. Alvorlig funksjonshemmet: BI < 60, mRS 4-5, GOS 2-3. (Gupta et al. 04)

Tabell 2

Første forfatter	År	Antall opererte	Gjennomsnittlig alder	Overlevende (%)	BI \geq 60	mRS 0-3	GOS 4 el 5
CC. Chen	2007	60	62,7	44 (73)	29	-	-
A. Pillai	2007	26	48,4	19 (73)	16	-	15
AA. Rabinstein	2006	42	50,0	32 (76)	-	10	-
P. Erban	2006	32	49,7	23 (72)	15	11	-
J. Malm	2006	30	49,1	21 (70)	-	6	-
T. Els	2006	25	49,0	22 (88)	-	-	-
D. Matsuura	2006	15	55,1	14 (93)	3	3	-
WT. Curry	2005	38	53,0	32 (84)	-	-	17
C. Kilincer	2005	32	58,0	16 (50)	-	7	-
S. Harscher	2005	30	59,3	16 (53)	8	8	-
Y. Yao	2005	25	58,0	20 (80)	12	10	-
MB. Pranesh	2005	19	46,5	18 (95)	-	-	-
K. Vahedi	2005	10	41,0	8 (80)	5	2	-
E. Uhl	2004	188	54,3	130 (69)	-	-	37
C. Woertgen	2004	48	48,1	35 (73)	-	-	12
C. Foerch	2004	36	58,8	23 (64)	8	-	-
J. Fandino	2004	28	51,0	23 (82)	9	-	-
SC. Robertson	2004	12	46,8	10 (83)	-	5	-
P. Delgado Lopez	2004	5	46,2	2 (40)	-	-	2
W. Ziai	2003	12	49,8	9 (75)	-	2	2
AK. Reddy	2002	32	49,0	19 (59)	-	-	15
G. Leonhardt	2002	26	49,6	18 (69)	11	9	-
B. Walz	2002	18	49,7	12 (67)	6	5	-
MS. Koh	2000	7	44,9	6 (86)	-	-	2
K. Sakai	1998	24	63,6	16 (67)	-	-	0
CR. Wirtz	1997	43	47,0	31 (72)	-	-	-
BS. Carter	1997	14	49,2	11 (79)	8	-	-
JB. Delashaw	1990	9	57,1	8 (89)	4	-	-
Total		886	52,9	638 (72)			

Funksjonelt uavhengig, mildt eller moderat funksjonshemmet definert som Barthel Index \geq 60,

modified Rankin Scale 0-3, eller Glasgow Outcome Scale 4 eller 5. (Gupta et al. 2004)

Totalt antall opererte er 886, antall overlevde 638, og antall døde 248. Dette gir en mortalitet på 28%.

Antall som overlever med mild el moderat funksjonshemming, el som er funksjonelt uavhengige: 242,5 (gjennomsnitt der de ulike skalaene for funksjon avviker) av 567, 42,8% av de overlevende har altså et godt funksjonelt resultat (3 studier mangler slike opplysninger).

Tabell 3

Forfatter	År	Antall opererte	Gjennomsnittlig alder	Overlevende (%)	BI ≥ 60	mRS 0-3	GOS 4 el 5	Antall ikke-opererte	Gjennomsnittlig alder	Overlevende (%)	BI ≥ 60	mRS 0-3	GOS 4 el 5
KW. Wang	06	21	62,0	15 (71)	-	-	3	41	66,7	32 (78)	-	-	10
X-F. Yang	05	10	58,7	9 (90)	4	4	-	14	65,9	5 (36)	0	0	-
K. Mori	04	50	64,6	38 (76)	-	-	10	21	72,0	6 (29)	-	-	1
D-Y. Cho	03	42	63,5	30 (71)	-	-	-	10	64,2	2 (20)	-	-	-
D. Georgiadis	02	17	52,0	15 (88)	-	-	-	19	56,0	10 (53)	-	-	-
M. Holtkamp	01	12	64,9	8 (67)	1	0	-	12	72,5	2 (17)	0	0	-
K. Kuroki	01	8	71,8	7 (88)	-	-	-	7	79,8	1 (14)	-	-	-
Schwab (Hacke)	98 (96)	63	49,7	46 (73)	-	-	-	55	56	12 (22)	-	-	-
Total		223	59,0	168 (75)				179	63,6	70 (39)			

Ikke-randomiserte sammenlignende studier. Kirurgigruppen og konservativgruppe er ikke randomisert, og avviker bl.a. når det gjelder alder, komorbiditet, andel med infarkt i den dominante hemisfære, nevrologisk status ved innkomst osv.

Kirurgigruppen: 223 pasienter, gjennomsnittsalder 59,0 år, antall overlevende 168 (75%), antall som overlever med mild eller moderat funksjonshemming, eller som er funksjonelt uavhengig 17,5 av 70, 25% (fire studier mangler slike opplysninger) (gjennomsnitt der de ulike skalaene for funksjon avviker).

Konservativgruppe: 179 pasienter, gjennomsnittsalder 63,6 år, antall overlevende 70 (39%), antall som overlever med mild eller moderat funksjonshemming, eller som er funksjonelt uavhengige 11 av 45, 24% (fire studier mangler slike opplysninger.)

Referanser:

Adams HP, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Marler JR, Woolson RF, Zivin JA: Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. **Stroke** **1994**; 25: 1901-1914.

Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein L: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the american heart association/ american stroke association. **Stroke** **2005**; 36: 916-923.

Allen CMC, Lueck CJ, Dennis M: **Davidson's principles & practice of medicine**; neurological disease. Chapter 26: 1200-1210, 2006

Berrouschot J, Sterker M, Bettin S, Koser J, Schneider D: Mortality of space-occupying (malignant) middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. **Intensive care medicine** **1998**; 24: 620-623.

Carter BS, Ogilvy CS, Candia GJ, Rosas HD, Buonanno F: One-year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction. **Neurosurgery** **1997**; 40: 1168-1176.

Chen CC, Cho DY, Tsai SC: Outcome of and prognostic factors for decompressive hemikraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. **Journal of Clinical Neuroscience** **2007**; 14: 323-327.

Chiu DK, Villar-Cordova D, Kasner C, et al: Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. **Stroke** **1998**; 29: 18-22.

Cho DY, Chen TC, Lee HC: Ultra-early decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. **Surg Neurol** **2003**; 60: 227-233.

Curry WT, Sethi MK, Ogilvy CS, Carter BS: Factors associated with outcome after hemicraniectomy for large middle cerebral artery territory infarction. **Neurosurgery** **2005**; 56: 681-692.

Dahl A, Russel D: Kan hjerneslag forebygges med statiner? **Tidsskrift for den norske legeforening** **2005**; 5: 575-577.

de Haan RJ, Limburg M, Van der Meulen JH, Jacobs HM, Aaronson NK: Quality of life after stroke. Impact of stroke type and lesion location. **Stroke** **1995**; 26: 402-408.

Delashaw JB, Broaddus WC, Kassell NF, Haley EC, Pendleton GA, Vollmer DG, Maggio WW, Grady MS: Treatment of right hemispheric cerebral infarction by hemicraniectomy. **Stroke** **1990**; 21: 874-881.

Delgado-Lopez P, Mateo-Sierra O, Garcia-Leal R, Augustin-Gutierrez F, Fernandez-Carballal C, Carrillo-Yague R: Decompressive craniectomy in malignant infarction of the middle cerebral artery. **Astur Neurochirurgica** **2004**; 15: 43-55.

Doerfler A, Forsting M, Reith W, Staff C, Heiland S, Schabitz WR, von Kummer R, Hacke W, Sartor K: Decompressive craniectomy in a rat model of "malignant" cerebral hemispheric stroke: Experimental support for an aggressive therapeutic approach. **J Neurosurg** **1996**; 85: 853-859.

Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J: Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. **Cerebrovascular Diseases** **2006**; 21: 79-85.

Engelhorn T, von Kummer R, Reith W, Forsting M, Doerfler A: What is effective in malignant middle cerebral artery infarction: Reperfusion, craniectomy or both? An experimental study in rats. **Stroke** **2002**; 33: 617-622.

Erban P, Woertgen C, Luerding R, Bogdahn U, Schlachetzki F, Horn M: Long-term outcome after hemicraniectomy for space occupying right hemispheric MCA infarction. **Clinical Neurology and Neurosurgery** **2006**; 108: 384-387.

Fandino J, Keller E, Barth A, Landolt H, Yonekawa Y, Seiler RW: Decompressive craniectomy after middle cerebral artery infarction. **Swiss Med Wkly** **2004**; 134: 423-429.

Fowkes FGR, Fulton PM: Critical appraisal of published reseach: Introductory guidelines. **BMJ** **1991**; 302: 1136-1140.

Foerch C, Lang JM, Krause J, Raabe A, Sitzer M, Seifert V, Steinmetz H, Kessler KR: Functional impairment, disability, and quality of life outcome after decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. **Journal of Neurosurgery** **2004**; 101: 248-254.

Forsting M, Reith W, Schabitz WR, Heiland S, von Kummer R, Hacke W, Sartor K: Decompressive craniectomy for cerebral infarction: An experimental study in rats. **Stroke** **1995**; 26: 259-264.

Georgiadis D, Schwartz S, Aschoff A, Schwab S: Hemicraniectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. **Stroke** **2002**; 33: 1584-1588.

Greco T: Le trombosi post – traumatiche della carotide. **Greco Arch Ital Chir**, 1935

Gupta R, Sander Connolly E, Mayer S, Elkind MSV: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction, a systematic review. **Stroke** **2004**; 35: 539-543.

Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, de Georgia M, von Kummer R: 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: Clinical course and prognostic signs. **Arch. Neurol.** **1996**; 53: 309-315.

Harscher S, Reichart R, Terborg C, Hagemann G, Kalff R, Witte OW: Outcome after decompressive craniectomy in patients with severe ischemic stroke. **Acta Neurochirurgica** **2006**; 148: 31-37.

Hartung J, Cottrell JE, Giffin JP: Absence of evidence is not evidence of absence. **Anesthesiology** **1983**; 58: 300.

Hofmeijer J, van der Worp B, Jaap Kappelle L: Treatment of space-occupying cerebral infarction. **Crit Care medicine** **2003**; vol. 31, no. 2.

Hofmeijer J, Amelink GJ, Algra A, van Gijn J, Macleod MR, Kappelle LJ, van der Worp HB et al: Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening Edema trial (HAMLET). Protocol for a randomised controlled trial of decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. **Trials** **2006**; 7: 29.

Holtkamp M, Buchheim K, Unterberg A, Hoffmann O, Schielke E, Weber JR, Masuhr F: Hemicraniectomy in elderly patients with spaceoccupying media infarction: improved survival but poor functional outcome. **Joural of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry** **2001**; 70: 226-228.

Hordnes J, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Smievoll AI: Early CT signs in patients with acute cerebral infarction. **Tidsskrift for Norsk Legeforening** **2001**; 121: 2147-2149.

Kerr FW: Radical decompression and dural grafting in severe cerebral edema. **Mayo Clin Proc.** 1968; 43 (12): 852-864.

Kilincer C, Asil T, Utku U, Hamamcioglu MK, Turgut N, Hicdonmez T, Simsek O, Ekuklu G, Cobanoglu: Factors affecting the outcome of decompressive craniectomy for large hemispheric infarctions: a prospective cohort study. **Acta Neurochirurgica** 2005; 147: 587-594.

Kocher T: Therapie des Hirndruckes. I: Hirnerschütterung, Hirndruck und chirurgische Eingriffe bei Hirnkrankheiten. Wien: **Hölder** 1901: 262-266.

Koh MS, Goh KYC, Tung MYY, Chan C: Is decompressive craniectomy for acute cerebral infarction of any benefit? **Surg Neurol** 2000; 53: 225-230.

Kuroki K, Taguchi H, Sumida M, Yukawa O, Murakami T, Onda J, Eguchi K: Decompressive craniectomy for massive infarction of middle cerebral artery territory. **No Shinkei Geka** 2001; 29: 831-835.

Lanzino DJ, Lanzino G: Decompressive craniectomy for space-occupying supratentorial infarction: rationale, indications, and outcome. **Neurosurg Focus** 2000; 8 (5): Article 3.

Leonhardt G, Wilhelm H, Doerfler A, Ehrenfeld CE, Schoch B, Rauhut F, Hufnagel A, Diener HC: Clinical outcome and neuropsychological deficits after right decompressive hemicraniectomy in MCA infarction. **J Neurol** 2002; 249:1433-1440.

Lindegaard KF, Sorteberg W: Intrakranielt trykk, herniering og opphevet cerebral blodsirkulasjon. **Nevrologi og nevrokirurgi. Fra barn til voksen. 3. utgave.** Kapittel 55, side 639-643.

Liu CY, Apuzzo MLJ: The genesis of neurosurgery and the evolution of the neurosurgical operative environment: Part 1 – Prehistory to 2003. **Neurosurgery** 2003; 52: 3-19.

Malm J, Bergenheim AT, Enblad P, Hårdemark HG, Koskinen LOD, Naredi S, Nordström CH, Norrving B, Uhlén J, Lindgren A: The swedish malignant middle cerebral artery infarction study: long-term results from a prospective study of hemicraniectomy combined with standardized neurointensive care. **Acta Neurol Scand** 2006; 113: 25-30.

Matsuura D, Inatomi Y, Yonehara T, Fujioka S, Hashimoto Y, Hirano T, Ushino M: Decompressive craniectomy for ischemic stroke. **No To Shinkei** 2006; 58: 305-310.

Mori K, Aoki A, Yamamoto T, Horinaka N, Maeda M: Aggressive decompressive surgery in patients with massive hemispheric embolic cerebral infarction associated with severe brain swelling. **Acta Neurochirurgica** 2001; 143: 483-492.

Mori K, Nakao Y, Yamamoto T, Maeda M: Early external decompressive craniectomy with duroplasty improve functional recovery in patients with massive hemispheric embolic infarction. Timing and indication of decompressive surgery for malignant cerebral infarction. **Surg Neurol** 2004; 62: 420-430.

Morley NCD, Berge E, Cruz-Flores S, Whittle IR: Surgical decompression for cerebral oedema in acute ischaemic stroke (Review). **The Cochrane Library** 2005, issue 2.

Moulin DE, Lo R, Chiang J, Barnett HJM: Prognosis in middle cerebral artery occlusion. **Stroke** 1985; 16: 282-284.

- Ng L, Nimmannitya J: Massive cerebral infarction with severe brain swelling: A clinicopathological study. **Stroke** **1970**; 1: 158-163.
- Pillai A, Menon SK, Kumar S, Rajeev K, Kumar A, Panikar D: Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction: an analysis of long-term outcome and factors in patient selection. **J Neurosurg** **2007**; 106:59-65.
- Pranesh MB, Dinesh Nayak S, Mathew V, Prakash B, Natarajan M, Rajmohan V, Murali R, Pehlaj A: Hemicraniectomy for large middle cerebral artery territory infarction: outcome in 19 patients. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry** **2003**; 74: 800-802.
- Rabinstein AA, Mueller-Kronast N, Maramattom BV, Zazulia AR, Bamlet WR, Diringer MN, Wijidicks EFM: Factors predicting prognosis after decompressive hemicraniectomy for hemispheric infarction. **Neurology** **2006**; 67:891-893.
- Rainer Wirtz C, Steiner T, Aschoff A, Schwab S, Schnippering H, Steiner HH, Hacke W, Kunze S: Hemicraniectomy with dural agumentation in medically uncontrollable hemispheric infarction. **Neurosurgical Focus** **1997**; 2: Article 3.
- Reddy AK, Saradhi V, Panigrahi M, Rao TN, Tripathi P, Meena AK: Decompressive craniectomy for stroke : Indications and results. **Neurology India** **2002**; 50: 66-69.
- Rengachary SS, Batnitzky S, Morantz RA, Arjunan K, Jeffries B: Hemicraniectomy for acute massive cerebral infarction. **Neurosurgery** **1981**; 8 (3): 321-328.
- Rieke K, Schwab S, Krieger D, von Kummer R, Aschoff A, Schuchardt V, Hacke W: Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: Results of an open, prospective trial. **Critical Care Medicine** **1995**; 23: 1576-1587.
- Robertson S, Lennarson P, Hasan D, Traynelis V: Clinical course and surgical management of massive cerebral infarction. **Neurosurgery** **2004**; 55: 55-62.
- Russell D, Thomassen L, Indredavik B, Sandset PM, Joakimsen O, Berge E.: Pasienter med akutt hjerneinfarkt bør få trombolytisk behandling. **Tidsskr Nor Lægeforen** **2004**; 124: 1666-7.
- Rønning OM: Hjerneslagpasienter i akutt slagenhet. **Tidsskrift for Norsk Legeforening** **2001**; 121: 470 utgave.
- Sakai K, Iwahashi K, Terada K, Gohda Y, Sakurai M, Matsumoto Y: Outcome after external decompression for massive cerebral infarction. **Neurol Med Chir (Tokyo)** **1998**; 38: 131-135.
- Schwab S, Rieke K, Aschoff A, Albert F, von Kummer R, Hacke W: Hemicraniectomy in space-occupying hemispheric infarction: useful early intervention or desperate activism? **Cerebrovasc Dis** **1996**; 6: 325-329.
- Schwab S, Spranger M, Schwartz S, Hacke W: Barbiturate coma in severe hemispheric stroke: Useful or obsolete? **American Academy of Neurology** **1997**; 48 (6): 1608-1613.
- Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, Hacke W: Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. **Stroke** **1998**; 29: 1888-1893.
- Schwab S, Schwartz S, Spranger M, et al: Modertae hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. **Stroke** **1998**; 29: 2461-2466.

Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, et al: Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. **Stroke** **2001**; 32: 2033-2035.

Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC: Early mortality following stroke: a prospective review. **Stroke** **1984**; 15: 492-496.

Spiller WG, Frazier CH: Cerebral decompression. Palliative operations in the treatment of tumors of the brain, based on the observation of fourteen cases. **JAMA**, **1906**

Steiger HJ: Outcome of acute supratentorial cerebral infarction in patients under 60. Development of a prognostic grading system. **Acta Neurochir** **1991**; 111: 73-79.

The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. **Soc Sci Med** **1995**; 41: 1403-1409.

Thomassen L, Waje-Andreassen U, Maintz C: Trombolytisk behandling ved akutt hjerneinfarkt – en tidsstudie ved organisering av et nytt behandlingstilbud. **Tidsskrift for norsk legeforening** **1999**; 119: 2978-2981.

Thomassen L, Sandset PM, Joakimsen O, Indredavik B, Russel D: Intravenøs trombolytisk behandling av pasienter med akutt hjerneinfarkt. **Tidsskrift for Norsk Legeforening** **2003**; 123: 638-639.

Uhl E, Kreth FW, Elias B, Goldhammer A, Hempelmann RG, Liefner M, Nowak G, Oertel M, Schmieder K, Schneider G-H: Outcome and prognostic factors of hemicraniectomy for space occupying cerebral infarction. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** **2004**; 75:270-274.

Uyttenboogaart M, Stewart RE, Vroomen P, De Keyser J, Luijckx GJ: Optimizing cutoff scores for the barthel index and the modified rankin scale for defining outcome in acute stroke trials. **Stroke** **2005**; 36: 1984-1987.

Van der Zwan A, Hillen B, Tulleken CA, Dujovny M, Dragovic L: Variability of the territories of the major cerebral arteries. **J Neurosurg.** **1992**; 77(6): 927-940.

Van der Zwan A, Hillen B, Tulleken CA, Dujovny M: A quantitative investigation of the variability of the major cerebral arterial territories. **Stroke.** **1993**; 24(12): 1951-1959.

Vahedi K, Benoist L, Kurtz A, Mateo J, Blanquet A, Rossignol M, Amarenco P, Yelnik A, Vicaute E, Payen D, Boussier MG: Quality of life after decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry** **2005**; 76: 1181-1182.

von Kummer R, Meeyding-Lamade U, Forsting M, et al: Sensitivity and prognostic value of early computed tomography in middle cerebral artery trunk occlusion. **AJNR** **1994**; 15: 9-15.

Wagner S, Schnipper H, Aschoff A, Koziol JA, Schwab S, Steiner T: Suboptimum hemicraniectomy as a cause of additional cerebral lesions in patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. **Journal of Neurosurgery** **2001**; 94: 693-696.

Walz B, Zimmermann C, Böttger S, Haberl RL: Prognosis of patients after hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. **J Neurol** **2002**; 249: 1183-1190.

Wang KW, Chang WN, Ho JT, Chang HW, Lui CC, Cheng MH, Hung KS, Wang HC, Tsai NW, Sun TK, Lu CH: Factors predictive of fatality in massive middle cerebral artery infarction and clinical experience of decompressive hemicraniectomy. **European Journal of Neurology** **2006**; 13: 765-771.

Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T: Trombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane review). **The Cochrane Library** 2003; issue 1.

Wijdicks EF: Management of massive hemispheric cerebral infarct: Is there a ray of hope? **Mayo Clin Proc.** 2000; 75 (9): 945-952.

Woertgen C, Erban P, Rothoerl RD, Bein T, Horn M, Brawanski A: Quality of life after decompressive craniectomy in patients suffering from supratentorial brain ischemia. **Acta Neurochirurgica** 2004; 146: 691-695.

www.medal.org

www.ssb.no

www.strokecenter.org

Yang XF, Yao Y, Hu WW, Li G, Xu JF, Zhao XQ, Liu WG: Is decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction of any worth? **Journal of Zhejiang University Science** 2005; 6B(7): 644-649.

Yao Y, Liu W, Yang X, Hu W, Li G: Is decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery territory infarction of any benefit for elderly patients? **Surgical Neurology** 2005; 64: 165-169.

Ziai WC, Port JD, Cowan JA, Garonzik IM, Bhardwaj A, Rigamonti D: Decompressive craniectomy for intractable cerebral edema: Experience of a single center. **Journal of Neurosurgical Anesthesiology** 2003; 15: 25-32.